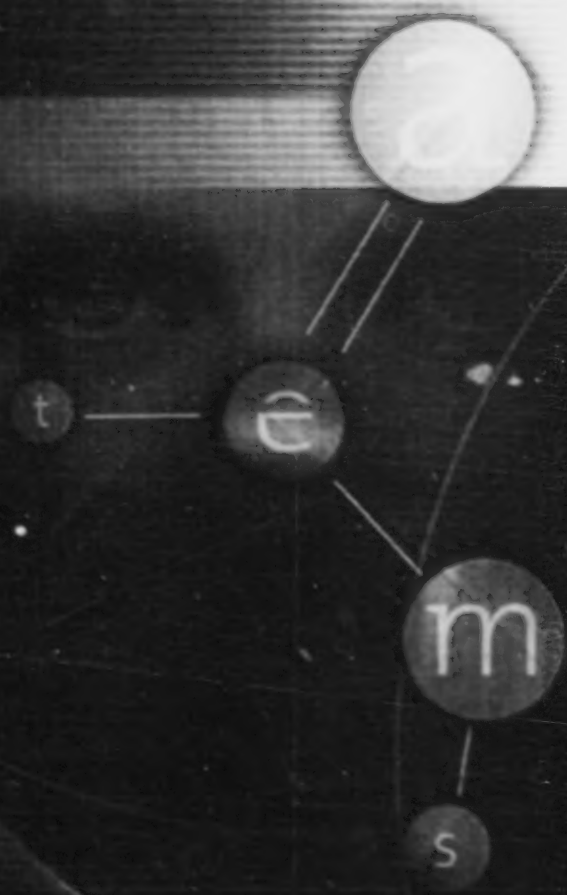
Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type 1



AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

Québec

105-06647/

Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type 1

Rapport préparé pour l'AETMIS
par Brigitte Côté et Carole St-Hilaire

Décembre 2004

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Québec

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web de l'Agence.

Révision scientifique
Alicia Framarin, m.d., M. Sc., conseillère scientifique
Véronique Déry, m.d. M. Sc., directrice générale et scientifique

Révision linguistique
Suzie Toutant

Montage
Frédérique Stephan

Correction d'épreuves
Suzanne Archambault

Vérification bibliographique
Mathieu d'Amours

Coordination
Lise-Ann Davignon

Communications et diffusion
Richard Lavoie

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'AETMIS, s'adresser à :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 1050
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone : (514) 873-2563
Télécopieur : (514) 873-1369
Courriel : aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Comparaison entre la pompe à insuline et les multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement intensif du diabète de type 1. Rapport préparé par Brigitte Côté et Carole St-Hilaire. (AETMIS 04-07). Montréal : AETMIS, 2004, xiv-90 p.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec, 2004
Bibliothèque nationale du Canada, 2004
ISBN 2-550-43606-7

© Gouvernement du Québec, 2004.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée, à condition que la source soit mentionnée.

LA MISSION

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois et de participer à la mise en œuvre de la politique scientifique du gouvernement du Québec. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

D^r^ Luc Deschênes,
chirurgien oncologue, président-directeur général de l'AETMIS, Montréal, et président du Conseil médical du Québec, Québec

D^r^ Véronique Déry,
médecin spécialiste en santé publique, directrice générale et scientifique

M. Jean-Marie R. Lance,
économiste, conseiller scientifique principal

D^r^ Alicia Framarin,
médecin, conseillère scientifique

LE CONSEIL

D^r^ Jeffrey Barkun,
professeur agrégé, département de chirurgie, Faculté de médecine, Université McGill, et chirurgien, Hôpital Royal Victoria, CUSM, Montréal

D^r^ Marie-Dominique Beaulieu,
médecin en médecine familiale, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besrour en médecine familiale, CHUM, et chercheur, Unité de recherche évaluative, Pavillon Notre-Dame, CHUM, Montréal

D^r^ Suzanne Claveau,
médecin en microbiologie-infectiologie, Pavillon L'Hôtel-Dieu de Québec, CHUQ, Québec

M. Roger Jacob,
ingénieur biomédical, coordonnateur, Services des immobilisations, Agence de développement de réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de Montréal, Montréal

M^me^ Denise Leclerc,
pharmacienne, membre du conseil d'administration de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal

M^me^ Louise Montreuil,
directrice générale adjointe aux ententes de gestion, Direction générale de la coordination ministérielle des relations avec le réseau, ministère de la Santé et des Services sociaux, Québec

D^r^ Jean-Marie Moutquin,
médecin spécialiste en gynéco-obstétrique, directeur scientifique, Centre de recherche clinique, CHUS, Sherbrooke

D^r^ Réginald Nadeau,
médecin spécialiste en cardiologie, Hôpital du Sacré-Cœur, Montréal, et membre du conseil d'administration du Conseil du médicament du Québec, Québec

M. Guy Rocher,
sociologue, professeur titulaire, département de sociologie, et chercheur, Centre de recherche en droit public, Université de Montréal, Montréal

M. Lee Soderström,
économiste, professeur, département des sciences économiques, Université McGill, Montréal

AVANT-PROPOS

Le diabète est une maladie chronique incurable, dont la prévalence augmente dans la population québécoise. Le diabète de type 1 touche environ 30 000 personnes au Québec, et le seul traitement actuellement disponible est l'insulinothérapie. Le traitement par injections d'insuline peut être classique (deux injections par jour) ou intensif (de quatre à sept injections par jour), mais dans les deux cas, son but est d'obtenir une normoglycémie. La maîtrise glycémique est fondamentale, tant pour éviter les problèmes à court terme comme les hypoglycémies et les acidocétoses que pour éviter les complications à long terme telles les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies diabétiques.

Depuis plusieurs années, la perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée, aussi appelée pompe à insuline, offre une solution de rechange aux multi-injections quotidiennes d'insuline dans le traitement intensif du diabète de type 1. Ce type de traitement, qui n'est pas couvert par le régime public au Québec, permet d'éviter les injections répétées tout en offrant une plus grande flexibilité pour ajuster la dose d'insuline en fonction du niveau d'activité physique ou de l'ingestion de repas.

Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'effectuer une évaluation du traitement par pompe à insuline. Le présent rapport traite de l'innocuité et de l'efficacité de cette technologie ainsi que des aspects économiques de son introduction dans le système de soins du Québec, et présente la perspective des patients et des professionnels de la santé dans le contexte québécois.

L'évaluation des données probantes indique que la technologie est sécuritaire pour des patients motivés, qui ont reçu une formation et un soutien appropriés par une équipe spécialisée, et que l'amélioration de la maîtrise glycémique qu'offre la pompe, bien qu'elle soit très modeste pour l'ensemble des patients diabétiques, pourrait être importante pour un sous-groupe de patients ciblés. Les données sur le rapport coût-efficacité de la pompe à insuline sont limitées, mais elles semblent indiquer que son utilisation est efficiente lorsqu'elle est prescrite à des patients sélectionnés.

À la lumière de cette analyse, l'AETMIS recommande, notamment : 1) qu'une politique claire et cohérente soit élaborée sur l'usage de la pompe à insuline comme modalité thérapeutique pour un groupe restreint et ciblé de patients atteints du diabète de type 1, avec des modalités de prescription et de remboursement précises; 2) qu'un groupe de travail multidisciplinaire soit formé et investi du mandat précis de définir l'usage de la pompe à insuline (critères et outils de sélection des patients, de prescription, de suivi) et les modalités d'application d'un programme d'accès à la pompe (centres désignés, équipes de soins, évaluation) dans le contexte québécois actuel.

En remettant ce rapport, l'AETMIS souhaite contribuer à l'utilisation optimale de la pompe à insuline dans le traitement intensif du diabète de type 1, pour le plus grand bénéfice de tous les patients qui en sont atteints.

Luc Deschênes
Président-directeur général

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) par **Brigitte Côté**, M.D., M. Sc. (santé publique), médecin spécialiste en santé publique et chercheure consultante, et **Carole St-Hilaire**, économiste, Ph. D. (santé publique) et chercheure consultante.

L'Agence souhaite souligner la contribution de :

Diabète Québec, pour son soutien dans la recherche d'informations et de personnes ou de milieux de soins pertinents à la rédaction de ce rapport.

Le groupe les Gluco-Maîtres ainsi que sa responsable, M^me^ **Marie Coyea**, et le groupe de soutien pour patients de l'Hôpital Royal Victoria ainsi que sa responsable, M^me^ **Bianka Charbonneau**, pour leur collaboration au sondage réalisé auprès des patients traités par pompe et leur famille et la documentation pertinente qu'ils ont fournie.

Les milieux cliniques de l'Hôtel-Dieu de Montréal, de l'Hôpital Royal Victoria, de l'Hôpital général juif, de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, de l'Hôpital Sainte-Justine, de l'Hôpital de Montréal pour enfants et du Centre hospitalier de l'Université Laval.

L'Agence tient aussi à remercier les lecteurs externes qui, grâce à leurs nombreux commentaires, ont permis d'améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

D^re^ Isabelle Bouchard
Pédiatre, directrice, clinique de diabète pédiatrique du Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec

M^me^ Bianka Charbonneau
Consultante professionnelle, Services de Santé Optimum-Plus, Montréal

M. Oriol de Solà-Morales
Chercheur, *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*, Barcelone, Espagne

D^re^ Céline Huot
Endocrinologue, Hôpital Sainte-Justine, Montréal

D^r^ Joan M.V. Pons
Directeur, *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*, Barcelone, Espagne

D^r^ Jean-François Yale
Endocrinologue, directeur du Centre métabolique de jour, Hôpital Royal Victoria, Montréal

Tout risque ou erreur demeure la responsabilité des auteures.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le présent rapport examine l'innocuité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité de la pompe à insuline comparativement aux multi-injections quotidiennes d'insuline pour le traitement du diabète de type 1, une maladie chronique incurable, qui débute généralement au jeune âge. L'insulinothérapie et ses modalités ont évolué dans les dernières années, et le traitement intensif recommandé dans toutes les lignes directrices de pratique peut être administré en perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (pompe) ou en multi-injections quotidiennes d'insuline. Les études cliniques distinguent deux types d'insulines basales utilisées avec les multi-injections quotidiennes : l'insuline NPH[1] et l'insuline glargine[2].

DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE

La thérapie par pompe à insuline est techniquement appelée perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une méthode d'administration sous-cutanée d'insuline rapide perfusée par l'entremise d'une pompe à piles portative et programmable, à l'aide d'une tubulure et d'une canule en téflon ou en métal conçues expressément à cet usage.

MÉTHODE DE RECHERCHE

La stratégie de recherche documentaire a permis de repérer deux rapports d'agences d'évaluation des technologies, l'un publié en août 2002 par une agence d'évaluation des technologies de la Grande-Bretagne, et l'autre en 2000 par l'agence catalane d'évaluation des technologies. Pour compléter cette information, une analyse de la littérature publiée depuis 2002 a été réalisée. La perspective des patients qui utilisent une pompe et des équipes professionnelles qui ont une expérience de la pompe a également été explorée par l'entremise d'un questionnaire auto-administré (patients) et d'entrevues en face à face (professionnels).

RÉSULTATS

Indicateurs

L'innocuité est évaluée en fonction de la mortalité et des crises d'hypoglycémie grave et d'acidocétose attribuables à un mauvais fonctionnement de la pompe. L'indicateur étalon de la qualité de l'équilibre glycémique est l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le taux d'HbA1c est un indicateur de la maîtrise glycémique des deux à trois derniers mois. Plus il est élevé, plus la fréquence des complications augmente. Le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne sont largement utilisés en clinique et en recherche comme critères de substitution pour la prédiction des complications à long terme : ce sont les deux indicateurs retenus dans ce rapport pour mesurer l'efficacité du traitement. Le *Diabetes Quality of Life* (DQOL), qui mesure les répercussions du diabète sur quatre sphères de la vie quotidienne, et sa version adaptée aux jeunes, le DQOLY (*Diabetes Quality of Life for Youth*), ont été retenus comme indicateurs de la qualité de vie.

Innocuité

Tant chez les enfants que chez les adultes, les essais contrôlés randomisés ne constatent pas de différence dans l'incidence des hypoglycémies graves avec la pompe comparativement aux multi-injections. Les études non randomisées relèvent moins d'hypoglycémies graves chez les patients traités par pompe, mais ce constat peut s'expliquer par le choix des sujets dans les études non randomisées, où le traitement par pompe est

1 La *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH) est une insuline lente.

2 Nouvelle insuline lente, homologuée mais pas encore commercialisée au Canada.

proposé à ceux qui sont le plus susceptibles d'en bénéficier. Deux études non randomisées, l'une réalisée auprès d'adultes sélectionnés au départ et l'autre auprès d'enfants, montrent que le traitement par pompe et les multi-injections avec l'insuline basale glargine sont plus efficaces que les multi-injections avec l'insuline basale NPH pour diminuer l'incidence des hypoglycémies graves. Quant à l'incidence des acidocétoses, les études ne montrent pas de différence significative entre le traitement par pompe et les multi-injections, bien que le nombre absolu d'acidocétoses soit plus élevé avec la pompe.

Efficacité

Comparaison du traitement par pompe et des multi-injections avec l'insuline basale NPH

En ce qui concerne l'efficacité, les données d'essais contrôlés randomisés indiquent que, pour l'ensemble des patients diabétiques adultes, la pompe peut offrir une amélioration modeste de la maîtrise glycémique (diminution moyenne de 0,51 % à 0,6 % du taux d'HbA1c) comparativement aux multi-injections (NPH)[3], et ce, sans risques additionnels. Pour l'ensemble des enfants diabétiques, les essais contrôlés randomisés ne montrent pas d'avantages de la pompe par rapport aux multi-injections (NPH). Chez des patients sélectionnés parce que leur maîtrise glycémique était inadéquate (taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %), un essai contrôlé randomisé a noté une plus grande amélioration avec la pompe chez les adultes (diminution de 0,84 % du taux d'HbA1c). Les études non randomisées réalisées auprès d'enfants sélectionnés selon divers critères vont dans le même sens, sans que l'on puisse toutefois quantifier l'amélioration.

Comparaison du traitement par pompe et des multi-injections avec l'insuline basale glargine

Pour maîtriser la glycémie, la pompe est aussi efficace que les multi-injections (glargine) chez les adultes. Toutefois, pour certains patients qui n'arrivent pas à maîtriser leur glycémie avec les multi-injections (glargine), la pompe pourrait être une option. L'effet de l'insuline glargine sur la maîtrise glycémique est difficile à évaluer chez les enfants, mais cette nouvelle modalité thérapeutique ne semble pas offrir les mêmes bénéfices que pour les adultes, sauf pour réduire l'incidence des hypoglycémies graves.

Qualité de vie

Les données sur les répercussions de la pompe sur la qualité de vie provenant d'études randomisées ou de cohorte réalisées auprès de la population générale des personnes atteintes du diabète de type 1 n'indiquent pas d'amélioration. Chez des patients adultes sélectionnés parce que leur maîtrise glycémique était inadéquate, deux études font état d'une amélioration significative de divers aspects de la qualité de vie grâce à la pompe. Les essais contrôlés randomisés ne signalent pas d'effet significatif sur la qualité de vie des enfants qui utilisent la pompe. Un seul montre une tendance en faveur du traitement par pompe pour certains domaines de l'indicateur DQOLY, particulièrement les aspects de la satisfaction envers le traitement.

PERSPECTIVE DES PATIENTS QUI UTILISENT LA POMPE

Au total, 34 personnes ont répondu sur une base volontaire à un sondage réalisé au Québec, dont 30 utilisateurs de pompe. L'échantillon étant restreint, on ne peut généraliser les commentaires recueillis à l'ensemble des personnes atteintes du diabète de type 1 qui utilisent ou ont utilisé une pompe. De l'ensemble des réponses, il ressort que les diabétiques qui emploient actuellement une pompe en tirent des bénéfices qu'ils

3 Le terme multi-injections réfère aux multiples injections quotidiennes d'insuline. Pour alléger le texte, le type d'insuline basale utilisée pour le traitement par multi-injections sera indiqué entre parenthèses.

jugent importants sur plusieurs aspects de leur vie quotidienne. Plusieurs caractéristiques différencient les utilisateurs de pompe qui ont participé à notre sondage de la majorité des personnes souffrant du diabète de type 1. Ces derniers sont plus motivés que la moyenne, et certains sont hautement organisés. Ils utilisent la pompe avec succès et sont généralement enthousiasmés par la technologie. Ces patients en sont venus à utiliser la pompe après avoir eu beaucoup de difficulté à maîtriser leur diabète (biais de gravité). Ils sont donc plus susceptibles d'en bénéficier que le patient diabétique type.

PERSPECTIVE DES PROFESSIONNELS

Tous les professionnels consultés s'entendent pour dire que les pompes actuelles sont sécuritaires si le patient est consciencieux, sérieux, motivé, discipliné, et a reçu une formation complète. Au Québec, plusieurs d'entre eux prescrivent la pompe à insuline et forment les patients, tant les adultes que les enfants. Pour les adultes, les opinions sont partagées quant à l'efficacité comparative de la pompe pour la maîtrise glycémique. Tous parlent d'efficacité pour une minorité de patients bien ciblés. Pour les enfants, les opinions cliniques sont plus catégoriquement en faveur de la pompe. Tous les cliniciens interrogés concluent que la pompe n'est pas pour tout le monde, mais seulement pour des candidats sélectionnés.

ASPECTS ÉCONOMIQUES

La seule étude complète publiée jusqu'à maintenant indique que le traitement par pompe serait un investissement efficient s'il visait les patients les plus susceptibles d'en bénéficier, soit ceux qui ont plus de deux crises d'hypoglycémie grave par année et qui doivent être hospitalisés au moins une fois par année pour traiter leur hypoglycémie. Deux autres études économiques ont été publiées récemment, mais sous forme de résumés, ce qui ne permet pas d'évaluer la qualité méthodologique ni les hypothèses sous-jacentes à la modélisation réalisée. Un exposé présenté lors d'un colloque récent soutient que le traitement par pompe est plus efficace à long terme que les multi-injections, mais à un coût beaucoup plus élevé. La présente analyse des coûts en contexte québécois inclut le coût des pompes, des accessoires, de la formation des patients et des fournitures. Comparativement au traitement par multi-injections d'insuline, le coût différentiel annuel équivalent du traitement par pompe est estimé à 4 756 $ CA par utilisateur. Cette estimation est établie en tenant compte du fait que la pompe est remplacée tous les cinq ans et qu'à ce moment, une formation est requise : un déboursé important est alors engagé. Soulignons que le coût total anticipé pour chaque diabétique utilisant une pompe à insuline sera proportionnel à l'espérance de vie moyenne des diabétiques ainsi traités.

CONCLUSION

Selon la littérature scientifique, la pompe à insuline est efficace et ne comporte pas de risques supérieurs à la thérapie comparative de multi-injections (NPH) si des mesures de précaution sont respectées. Par contre, le gain d'efficacité est nettement plus marqué pour des patients qui répondent à des critères cliniques et psychosociaux précis, tant pour les adultes que les enfants. Les données d'études indiquent que l'efficacité de la pompe est analogue à celle des multi-injections (glargine) pour l'ensemble des patients diabétiques adultes. Comme le coût de la pompe est très élevé et que l'insuline glargine devrait etre bientôt disponible au Québec, l'intérêt du traitement par pompe pour les diabétiques adultes s'en trouve diminué. Par contre, pour certains patients adultes qui ne pourraient obtenir une maîtrise glycémique adéquate en utilisant les multi-injections avec l'insuline basale glargine, la pompe pourrait s'avérer une option efficiente. Pour les enfants, l'insuline glargine ne semble pas aussi prometteuse que pour les adultes.

RECOMMANDATIONS

L'AETMIS recommande que :

1) comme le spécifient les lignes directrices de pratique canadiennes, l'approche thérapeutique privilégiée du diabète de type 1, pour les adultes comme pour les enfants, repose sur un traitement intensif de multi-injections quotidiennes d'insuline;

2) le traitement par perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (pompe à insuline) soit reconnu au Québec comme une modalité thérapeutique pouvant être indiquée pour un groupe restreint et ciblé de patients atteints du diabète de type 1 (divers critères de sélection fondés sur des opinions d'experts sont cités dans le rapport);

3) le ministère envisage de créer un groupe de travail multidisciplinaire (incluant Diabète Québec, les milieux cliniques et des chercheurs) ayant pour mandat :

- de dégager des critères consensuels de sélection des patients, de prescription et de suivi du traitement par pompe à insuline;
- de désigner les centres cliniques qui participeraient à l'implantation du traitement par pompe, et de préciser la composition et le rôle de l'équipe professionnelle nécessaire;
- d'élaborer des outils communs de sélection des candidats, d'enseignement aux patients et de suivi;
- de surveiller l'implantation du traitement par pompe; et
- de réévaluer l'utilisation du traitement au Québec un certain temps après son introduction;

4) les critères consensuels d'utilisation de la pompe soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes qui suivront ce rapport, notamment des études comparant la pompe à insuline au traitement par multi-injections avec l'insuline basale glargine, puisque cette dernière pourrait être prochainement disponible au Canada (veille technologique);

5) une politique claire et cohérente sur l'usage de la pompe à insuline soit élaborée et intégrée dans le cadre d'une vision plus large de la prise en charge du diabète au Québec, qui prendrait en compte la nécessité d'augmenter la capacité du réseau de santé québécois à offrir un traitement intensif à toutes les personnes atteintes du diabète de type 1;

6) deux options de standardisation des modalités de prescription et de remboursement soient examinées :

- considérer la pompe comme un traitement d'exception, destiné à un patient d'exception, l'accès étant alors accordé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) au cas par cas, sur la base des critères établis par le groupe de travail précité et (ou) sur demande d'un médecin;
- instaurer des méthodes systématiques d'audit et de contrôle des prescriptions et de l'utilisation de la pompe en fonction des critères établis, en collaboration avec les milieux cliniques concernés, possiblement par l'entremise de la création d'un registre des patients traités par pompe ou en mettant au point des outils de sélection des cas prioritaires dans le cadre d'une enveloppe budgétaire annuelle prédéfinie;

7) des services techniques complets soient assurés en français au Québec par les fabricants et les distributeurs de pompes à insuline;

8) la recherche sur les critères de sélection des patients et sur le rapport coût-efficacité de la pompe à insuline dans le contexte québécois soit considérée comme une avenue d'étude importante par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

TABLE DES MATIÈRES

LA MISSION i
AVANT-PROPOS iii
REMERCIEMENTS iv
RÉSUMÉ v
LISTE DES ABRÉVIATIONS xii
GLOSSAIRE xiii
1 INTRODUCTION 1
2 LE DIABÈTE DE TYPE 1 2
2.1 Vivre avec le diabète de type 1 2
2.2 Indicateurs utilisés pour le suivi de la maîtrise glycémique 2
2.3 Maîtrise glycémique et complications à long terme 3
2.3.1 Micro-angiopathies 4
2.3.2 Macro-angiopathies 5
2.3.3 Variation glycémique et complications 5
2.3.4 Autres facteurs liés à l'incidence des complications 6
2.4 Traitement du diabète de type 1 6
3 LA POMPE À INSULINE 8
3.1 Description de la technologie 8
4 MÉTHODE DE RECHERCHE 9
5 RÉSULTATS DE LA RECENSION DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE 11
5.1 Sélection des études 11
5.1.1 Études cliniques auprès d'adultes diabétiques 11
5.1.2 Études cliniques auprès d'enfants diabétiques 11
5.2 Innocuité 12
5.2.1 Problèmes techniques et incidents 12
5.2.2 Hypoglycémies graves 13
5.2.3 Acidocétoses 13
5.2.4 Autres effets secondaires 14
5.3 Efficacité 14
5.3.1 Taux d'HbA1c, glycémie moyenne et maîtrise glycémique 14
5.3.2 Revues systématiques de la littérature sur la qualité de vie 21
5.3.3 Critères de sélection des patients 22
6 LA PERSPECTIVE DES PATIENTS 24
6.1 Avantages et inconvénients de la pompe 24

6.1.1 Avantages 24
6.1.2 Inconvénients 25
6.2 Information, formation et soutien 25
6.3 Incidents 26
6.4 Conclusion 26
7 LA PERSPECTIVE DES PROFESSIONNELS 28
7.1 Sécurité et efficacité 28
7.2 Pratique actuelle 29
7.2.1 Sélection des patients 29
7.2.2 Formation et suivi du patient traité par pompe 29
7.3 Organisation des services 30
7.4 Formation des professionnels 30
8 ASPECTS ÉCONOMIQUES 32
8.1 Revue de la littérature scientifique sur le rapport coût-efficacité du traitement par pompe 32
8.1.1 Publications récentes 32
8.2 Coût différentiel du traitement par pompe 33
8.2.1 Méthode d'estimation des coûts 34
8.2.2 Sources d'information 35
8.2.3 Résultats 35
8.3 Scénarios potentiels d'implantation 37
9 ANALYSE 40
9.1 Innocuité 40
9.2 Efficacité 41
9.2.1 Adultes 41
9.2.2 Enfants 41
9.3 Sélection des patients 43
9.4 Considérations économiques 43
10 CONCLUSION 45
11 RECOMMANDATIONS 46
ANNEXE A : ÉTUDES SUR LA POMPE À INSULINE 47
ANNEXE B : STRATÉGIE DE RECHERCHE 62
ANNEXE C : EXEMPLES DE CRITÈRES DE REMBOURSEMENT DES POMPES ET DE SÉLECTION DES PATIENTS 63
ANNEXE D : PERSPECTIVE DES PATIENTS 66
ANNEXE E : PERSPECTIVE DES PROFESSIONNELS 73
ANNEXE F : ÉTUDES ÉCONOMIQUES SUR LE TRAITEMENT PAR POMPE À INSULINE 76
ANNEXE G : COÛTS DIFFÉRENTIELS DU TRAITEMENT PAR POMPE À INSULINE 78
RÉFÉRENCES 81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Modalités de traitement du diabète de type 1 7

Tableau 2 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : essai contrôlé randomisé réalisé auprès d'adultes 16

Tableau 3 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : études comparatives non randomisées réalisées auprès d'adultes 16

Tableau 4 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (glargine) : études comparatives randomisées et non randomisées réalisées auprès d'adultes 17

Tableau 5 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : essais contrôlés randomisés réalisés auprès d'enfants 18

Tableau 6 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : étude comparative non randomisée réalisée auprès d'enfants 19

Tableau 7 Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (glargine) : études comparatives randomisées et non randomisées réalisées auprès d'enfants 20

Tableau 8 Type et durée de la formation reçue par les patients 26

Tableau 9 Coût différentiel annuel équivalent (CDAE) pour un utilisateur de pompe à insuline comparativement au traitement par multi-injections 36

Tableau 10 Déboursés requis tous les cinq ans pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe à insuline et la formation de la cohorte des cas existants selon divers scénarios 38

Tableau 11 Coût différentiel annuel du remboursement du traitement par pompe à insuline pour un programme établi, selon divers scénarios (cohorte des cas existants) 38

Tableau A-1 Résumé des conclusions et recommandations de deux rapports récents d'évaluation des technologies sur la pompe à insuline 47

Tableau A-2 Essais contrôlés randomisés auprès d'adultes 48

Tableau A-3 Études non randomisées auprès d'adultes 49

Tableau A-4 Publications rejetées (adultes) 52

Tableau A-5 Essais randomisés auprès d'enfants 53

Tableau A-6 Études non randomisées auprès d'enfants 55

Tableau A-7 Publications rejetées (enfants) 60

Tableau A-8 Méta-analyses et rapports d'évaluation sur l'efficacité de la pompe comparativement au traitement par multi-injections d'insuline 61

Tableau C-1 Exemples d'indications et de critères de remboursement 63

Tableau C-2 Exemples de critères de sélection des patients 64

Tableau D-1 Données sociodémographiques des personnes ayant répondu au sondage 72

Tableau D-2 Raisons motivant l'adoption de la pompe et améliorations notées par les patients 72

Tableau E-1 Critères de sélection des patients qui bénéficieront de la pompe cités dans les milieux cliniques québécois 75

Tableau F-1 Études économiques 76

Tableau G-1 Estimation des coûts moyens des pompes à insuline et des accessoires 78

Tableau G-2 Estimation des coûts moyens de la formation et du suivi pour le traitement par pompe 79

Tableau G-3 Estimation des coûts moyens différentiels des fournitures pour le traitement par pompe comparativement au traitement par multi-injections (par patient, en dollars canadiens de 2004) 80

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AATRM	*Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques*
ACD	Association canadienne du diabète
ADDQoL	*Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life*
AETS	*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
AUC	*Area Under the Curve* (aire sous la courbe)
AVAQ	Année de vie ajustée par la qualité
CDAE	Coût différentiel annuel équivalent
CEPMB	Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés
DCCT	*Diabetes Control and Complications Trial*
DGPSA	Direction générale des produits de santé et des aliments (Santé Canada)
DQOL	*Diabetes Quality of Life*
DQOLY	*Diabetes Quality of Life for Youth*
DSQOLS	*Diabetes Specific Quality of Life Scale*
DTSQ	*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*
ECR	Essai contrôlé randomisé
ECRI	*Emergency Care Research Institute*
EDIC	*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*
FRSQ	Fonds de la recherche en santé du Québec
FDA	*Food and Drug Administration*
GP	*Glycosylation Gap* (écart de glycosylation)
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HGI	*Hemoglobin Glycosylation Index* (indice de glycosylation de l'hémoglobine)
IC	Intervalle de confiance
INAHTA	*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (réseau international des agences d'évaluation des technologies)
INPUT	*INsulin PUmp Therapy* (groupe de pression britannique préconisant l'utilisation de la pompe)
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPC	Indice des prix à la consommation
MAGE	*Mean Amplitude of Glycemic Excursion* (index moyen de labilité glycémique)
MAUDE	*Manufacturer and User Facility Device Experience* (banque de données de la FDA)
MBG	*Mean Blood Glucose* (glycémie moyenne)
MHRA	*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*
NHS	*National Health System*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence*
ND	Données non disponibles
NPH	*Neutral Protamine Hagedorn* (insuline basale)
NS	Différence non significative
OCCETS	Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé
PUMP	*Pump Management for Professionals* (groupe de professionnels de Grande-Bretagne)
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cote
RR	Risque relatif
SBGM	*Self Blood Glucose Measurement* (profils d'autosurveillance glycémique)
SF-36	*Medical Outcome Study 36-item Short-Form Survey*
UKPDS	*UK Prospective Diabetes Survey*
WESDR	*Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*

GLOSSAIRE

Acidocétose : résultat d'une régulation grossièrement déficiente du métabolisme des glucides et des lipides qui conduit à une accumulation de corps cétoniques. Elle est généralement déclenchée par un arrêt de l'apport d'insuline ou par une infection aiguë, un traumatisme ou un infarctus qui rendent le traitement habituel par insuline inadapté. Ses symptômes sont la polyurie, les nausées et vomissements, suivis de somnolence et de léthargie. Sans traitement adéquat, l'acidocétose évolue vers le coma diabétique.

Albuminurie : présence d'albumine dans les urines, souvent en raison d'une perméabilité accrue des tubules rénaux. Signe clinique de néphropathie diabétique.

Clairance de la créatinine : test de fonction rénale servant à apprécier le taux de filtration glomérulaire et constituant une forme d'évaluation de la gravité de la néphropathie. Il mesure le rapport entre le débit urinaire par minute de la créatinine et sa concentration dans le plasma. Il exprime, en millilitres par minute, le volume de plasma que le rein est capable de débarrasser complètement de la créatinine en une minute.

Coma diabétique : coma compliquant le diabète décompensé avec acidocétose.

Complications macrovasculaires : voir macro-angiopathie.

Complications microvasculaires : voir micro-angiopathie.

Créatininémie : teneur du sang en créatinine. Son taux normal est de 6 à 15 mg/L (60 à 130 µmol/L). C'est un indice de la fonction rénale.

Dialyse : traitement de l'insuffisance rénale consistant à séparer les éléments d'une solution par diffusion à travers une membrane semi-perméable.

Glycémie : teneur du sang en glucose. Le taux normal est < 6,1 mmol/L; au-dessus de cette limite, il y a hyperglycémie.

Hyperglycémie : élévation de la quantité de glucose dans le sang. Elle est considérée comme pathologique à partir de 6,1 mmol/L; lorsque le niveau est ≥ 7,0 mmol/L, c'est le diabète.

Hyperinsulinémie : excès d'insuline sanguine, se traduisant cliniquement, quand il est marqué, par le syndrome hypoglycémique.

Hypoglycémie : faible glycémie (limite supérieure de 4,0 mmol/L pour les patients recevant de l'insuline), avec apparition de symptômes différents selon la gravité de l'hypoglycémie, allant de tremblements, de palpitations et de transpiration à des étourdissements, à de la confusion et à une perte de conscience. Les symptômes sont soulagés après l'administration de glucides.

Hypoglycémie grave : hypoglycémie qui peut entraîner de la confusion, un coma ou des convulsions. La personne a besoin d'aide et risque de perdre conscience. La glycémie est habituellement inférieure à 2,8 mmol/L. Les hypoglycémies graves surviennent souvent pendant le sommeil ou lorsque le patient ne perçoit pas de symptômes neurovégétatifs et ne peut par conséquent prendre les mesures nécessaires pour corriger sa glycémie.

Insuffisance rénale : syndrome défini par la baisse du débit de filtration glomérulaire du rein, comportant également des anomalies hydroélectrolytiques et endocriniennes. C'est l'étape ultime de la néphropathie diabétique.

Insuline glargine : nouvelle insuline lente, récemment homologuée mais pas encore commercialisée au Canada. Elle a un profil d'absorption prolongé sur près de 24 heures, sans pic d'action.

Insuline NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) : insuline lente la plus fréquemment utilisée, ayant une durée d'action moyenne de 14 ± 3 heures, avec un pic d'action entre trois et cinq heures après l'injection.

Intima carotidienne : tunique interne de l'artère carotide.

Macro-angiopathie : altération des grosses et des moyennes artères; athérosclérose.

Micro-albuminurie : augmentation discrète mais pathologique de l'excrétion urinaire d'albumine (entre 30 et 300 mg/jour). Elle traduit, chez le diabétique, une néphropathie débutante.

Micro-angiopathie : altération des petits vaisseaux, artérioles, capillaires et veinules dont la basale est épaissie. Chez le diabétique, elle provoque de graves complications au niveau de la peau, et surtout de la rétine et des reins. Certains la considèrent même comme presque spécifique du diabète sucré, surtout lorsqu'elle est de longue durée et mal équilibrée.

Néphropathie diabétique : affection des reins causée par un durcissement des vaisseaux sanguins provoquant une perte de la capacité de filtrer les protéines pouvant conduire à l'insuffisance rénale. Elle progresse d'un stade sous-clinique au stade de micro-albuminurie (cliniquement décelable) jusqu'à la protéinurie, et finalement, à l'insuffisance rénale.

Neuropathie diabétique : atteinte du système nerveux périphérique, caractérisée par des picotements, des fourmillements, ou encore, une perte de sensation. Elle peut causer des douleurs ou des paralysies.

Normoglycémie : taux de glycémie normal.

Photocoagulation : procédé de coagulation d'un tissu au moyen d'un laser.

Protéinurie : présence de protéines dans l'urine, signe d'une néphropathie diabétique.

Rétinopathie diabétique : affection des vaisseaux sanguins qui alimentent la rétine provoquant des lésions allant de modifications initiales asymptomatiques observées lors de l'examen ophtalmoscopique à des processus graves menant à la cécité.

Traitement classique : deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines lente et rapide.

Traitement intensif : multi-injections quotidiennes d'insuline à action lente et à action rapide ou perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée.

Vitiligo : trouble de la pigmentation de la peau, qui présente des plaques décolorées, bien délimitées, entourées d'une zone plus foncée, sans aucune modification pathologique. Sa cause est inconnue. De localisation variable, souvent symétriques, ces taches sont en général rebelles au traitement.

1 INTRODUCTION

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie attribuable à un défaut de sécrétion et (ou) d'action de l'insuline. Il est associé à d'importantes séquelles à long terme affectant divers organes [Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003]. Sa prévalence dans la population augmente. On distingue trois principaux types de diabète par leur cause [Harris et Lank, 2004]. Le diabète de type 1 résulte d'un processus de destruction des cellules bêta du pancréas d'origine immunitaire ou idiopathique, processus qui entraîne habituellement une insuffisance absolue en insuline. On estime à 10 % le pourcentage des diabétiques qui sont atteints du diabète de type 1 [Santé Canada, 2002]. Le diabète de type 2 se distingue par une insulinorésistance accompagnée d'une carence insulinique relative ou par une anomalie de la sécrétion accompagnée d'insulinorésistance. Le diabète de type 2 est lié à l'obésité et à l'inactivité physique. Le diabète gestationnel, le troisième type de diabète, se manifeste pendant la grossesse mais disparaît après l'accouchement dans la majorité des cas. Le présent rapport porte uniquement sur le traitement du diabète de type 1.

Le but du traitement du diabète de type 1 est d'obtenir une normoglycémie, et les objectifs glycémiques varient selon l'âge du patient et la présence de divers facteurs de risque [Association canadienne du diabète, 2003]. L'administration d'insuline par voie sous-cutanée constitue la base du traitement du diabète de type 1. Pour la grande majorité des patients, le traitement recommandé est passé d'une fréquence de deux injections par jour d'un mélange d'insulines (traitement classique avant 1993) à un traitement intensif de plusieurs injections (de quatre à sept) par jour. De nouveaux types d'insuline et d'autres modes d'administration ont été mis au point dans le but d'améliorer la maîtrise glycémique et la qualité de vie des diabétiques. Depuis 1976, les chercheurs travaillent à la mise au point d'un appareil appelé « pompe à insuline » qui permettrait d'imiter la fonction normale du pancréas (qui varie la production d'insuline selon les besoins de base, le niveau d'activité physique ou l'ingestion de repas) et d'obtenir ainsi un meilleur ajustement des doses tout en évitant les injections répétées.

Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'AETMIS d'évaluer les pompes à insuline et lui a adressé les questions suivantes :

- « La pompe à insuline est-elle sécuritaire, efficace et efficiente pour traiter le diabète de type 1 chez les adultes et les enfants, en comparaison avec le traitement intensif par injections multiples d'insuline ?
- « Le cas échéant, dans quelles conditions, et pour quels patients ?
- « Est-il pertinent de développer un programme pour gérer et évaluer l'impact de la pompe à insuline ?
- « Est-il possible de faire une évaluation et de suivre les résultats préliminaires ?
- « Quelle formation et personnel sont requis pour la sélection et le suivi des patients ? »

La présente évaluation analyse la littérature scientifique disponible sur le sujet, présente les implications économiques du traitement par pompe à insuline, et explore la perspective des patients et des professionnels de la santé québécois.

2 LE DIABÈTE DE TYPE 1

Selon les données publiées par l'Institut national de santé publique du Québec, environ 28 000 adultes au Québec souffrent du diabète de type 1 [INSPQ, 2002]. On estime que de 2 000 à 2 500 jeunes de 0 à 17 ans souffrent de ce type de diabète[4]. Selon les lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète [2003] pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, les critères diagnostiques du diabète sont une glycémie à jeun $\geq$ 7,0 mmol/L ou une glycémie aléatoire $\geq$ 11,1 mmol/L, plus des symptômes de diabète ou une glycémie $\geq$ 11,1 mmol/L deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose.

2.1 VIVRE AVEC LE DIABÈTE DE TYPE 1

La prise en charge optimale du diabète de type 1 est un exercice complexe qui exige d'un patient qu'il comprenne sa maladie, mesure régulièrement ses glycémies, et s'injecte des doses d'insuline en fonction de sa glycémie, de ses repas et de son niveau d'activité physique. Comme les besoins en insuline varient selon le niveau d'activité et l'apport énergétique, le patient traité par injections doit s'en tenir au programme d'activités et de repas prévu une fois l'insuline administrée. Le type d'insuline rapide utilisée avec la pompe ainsi que le taux de perfusion variable et programmable qu'elle permet offrent au patient qui l'emploie une plus grande flexibilité dans la programmation d'activités et de repas. Par contre, le corps n'ayant pas une grande réserve d'insuline, le patient doit faire preuve d'une plus grande vigilance pour s'assurer que sa glycémie est maîtrisée. Il peut être aux prises avec des hypoglycémies symptomatiques et (ou) graves nécessitant une assistance immédiate. Chez les enfants, le phénomène des hypoglycémies est particulièrement préoccupant, car il peut avoir des répercussions sur leur développement neurologique [Association canadienne du diabète, 2003].

2.2 INDICATEURS UTILISÉS POUR LE SUIVI DE LA MAÎTRISE GLYCÉMIQUE

Depuis l'avènement de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1 en 1922, la survie des patients diabétiques a été prolongée, entraînant ainsi des risques de complications à long terme. L'hypothèse selon laquelle l'hyperglycémie en soi a un effet nocif sur les divers organes cibles a été officiellement prouvée en 1993 par le *Diabetes Control and Complications Trial* [DCCT Research Group, 1993] et depuis, les diverses théories biochimiques renforcent la plausibilité biologique du lien causal entre l'hyperglycémie et l'apparition de micro-angiopathies [Setter *et al.*, 2003; Sheetz et King, 2002].

La majorité des études décrivent la qualité de la maîtrise glycémique par un indicateur étalon : le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)[5]. Le taux d'HbA1c est un indicateur de la maîtrise glycémique des deux à trois derniers mois [Golden *et al.*, 2003] largement utilisé en clinique et en recherche (plus il est élevé, plus la fréquence des complications augmente). Les profils d'autosurveillance glycémique[6] ont révolutionné la prise en charge clinique du diabète. Les études citent deux indicateurs issus des profils journaliers : la glycémie

4. Louis Rochette, statisticien, INSPQ, communication personnelle, 2004.

5. L'HbA1c est une modification de l'hémoglobine A caractérisée par l'addition d'un radical glycosyl apparaissant de façon progressive dans la vie d'un globule rouge. Ce processus biochimique est accéléré chez les diabétiques, et on mesure le taux d'HbA1c (exprimé en pourcentage de l'hémoglobine) pour apprécier l'équilibre glycémique à long terme.

6. Mesure de la glycémie à sept moments du jour (*Self Blood Glucose Measurement*, ou SBGM).

moyenne (*Mean Blood Glucose*, ou MBG) et l'index moyen de labilité glycémique (*Mean Amplitude of Glycemic Excursion*, ou MAGE), qui indiquent les variations glycémiques dans une même journée. Depuis quelques années, des dispositifs de mesure continue du glucose du liquide interstitiel ont amené les chercheurs à proposer de nouveaux indicateurs de la variation glycémique journalière, comme l'aire sous la courbe (AUC, pour *Area Under the Curve*) [Weintrob *et al.*, 2004a]. Une certaine controverse persiste quant á la portée clinique de la labilité glycémique sur les complications du diabète. Service et O'Brien [2001], par une modélisation de la relation entre l'ampleur des variations glycémiques diurnes, le taux d'HbA1c et la diminution des complications, confirment que le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne (MBG) sont des indicateurs crédibles de prédiction des complications à long terme et écartent le rôle de la labilité glycémique.

Les indicateurs de la qualité de la maîtrise glycémique significatifs pour mesurer les répercussions à long terme du diabète (complications) sont le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne. Les fréquences des crises d'hypoglycémie grave et d'acidocétose sont également considérées comme des indicateurs de la qualité de la maîtrise glycémique et de ses répercussions sur la qualité de vie.

2.3 MAÎTRISE GLYCÉMIQUE ET COMPLICATIONS À LONG TERME

Le *Diabetes Control and Complications Trial* [DCCT Research Group, 1993] constitue la base des connaissances sur la relation entre la maîtrise de la glycémie et la diminution des complications du diabète de type 1. Cet essai contrôlé randomisé a été réalisé entre 1983 et 1993 sur un échantillon de 1 441 patients diabétiques âgés de 13 à 39 ans. Les patients ont été répartis de façon aléatoire entre deux groupes recevant soit le traitement classique (deux injections par jour), soit le traitement intensif (quatre injections ou plus par jour, ou la pompe à insuline). Pour chacun des traitements, deux cohortes de prévention primaire (sans signes de complications) et de prévention secondaire (présentant des signes précurseurs de complications) ont été suivies. L'essai visait à vérifier si une maîtrise plus serrée de la glycémie par un traitement intensif diminuait les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et macrovasculaires. Le DCCT a montré que la correction du taux d'HbA1c était meilleure pour les patients qui recevaient un traitement intensif que pour ceux qui suivaient le traitement classique. La différence entre les deux groupes a été significative tout au long de l'étude, le taux d'HbA1c médian du groupe recevant le traitement intensif étant de 7,07 %, et celui du groupe recevant le traitement classique de 9,02 % [DCCT Research Group, 1996].

La majorité des patients du DCCT ont accepté de participer à une deuxième étude, l'*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* [EDIC Research Group, 1999]. Tous les patients (n = 1 375) se sont vu offrir le traitement intensif. L'EDIC a comparé l'évolution clinique des deux cohortes d'origine du DCCT (traitement intensif et traitement classique) mises sous traitement intensif dans les huit années subséquentes, soit entre 1994 et 2002 [EDIC Research Group, 2002; DCCT/EDIC Research Group, 2000; EDIC Research Group, 1999]. Les niveaux glycémiques étaient significativement différents dans les deux groupes au début de l'étude EDIC. Cet écart s'est toutefois rapidement amenuisé, et aucune différence significative dans les taux d'HbA1c n'a été relevée dans les années de suivi supplémentaires

[EDIC Research Group, 2003]. Les grandes conclusions de ces deux études sont résumées ci-dessous pour chacune des complications.

2.3.1 Micro-angiopathies

2.3.1.1 Rétinopathie

Chez les patients qui n'avaient aucune rétinopathie au départ, le traitement intensif a diminué de 76 % (IC 95 % : de 62 à 85 %) le risque de rétinopathie, alors que chez ceux qui avaient déjà une atteinte de la rétine, le risque d'une progression significative de la rétinopathie était réduit de 54 % (IC 95 % : de 39 à 66 %) [DCCT Research Group, 1993]. Le traitement intensif semble donc plus bénéfique s'il débute tôt dans l'évolution naturelle de la maladie [DCCT Research Group, 1995a]. On note par contre une détérioration temporaire de la rétine (entre 6 et 12 mois après le début du traitement intensif), qui se rectifie après un suivi plus long (6,5 ans en moyenne) : 54 % des patients ont subi une progression soutenue de la rétinopathie de trois niveaux de gravité (sur une échelle de cinq) avec le traitement classique, *versus* 11,5 % des sujets sous traitement intensif dans la cohorte de prévention primaire. Dans la cohorte de prévention secondaire, cette atteinte affectait 49,2 % et 17,1 % des sujets, respectivement [DCCT Research Group, 1995c]. Le lien entre le niveau glycémique (mesuré par le taux d'HbA1c) et la rétinopathie a été calculé [DCCT Research Group, 1995d] : pour chaque diminution de 10 % du taux d'HbA1c (qui passe de 10 à 9 ou de 8 à 7,2 %, par exemple), le risque de progression de la rétinopathie diminue de 45 %, quel que soit le niveau d'HbA1c. Le DCCT Research Group [1996] ne démontre pas qu'il y a un taux seuil d'HbA1c sous lequel il n'y a pas d'atteinte de la rétine. Par contre, selon des analyses plus récentes fondées sur des indicateurs tirés des profils glycémiques, le risque de progression de la rétinopathie est non linéaire et augmente lorsque la glycémie moyenne se situe au-dessus de 8,3 mmol/L [Service et O'Brien, 2001].

Le suivi de l'EDIC [EDIC Research Group, 2002] montre que l'effet du traitement intensif perdure après six ans de suivi, car un nombre significativement moindre des patients du groupe sous traitement intensif lors du DCCT ont dû recevoir des traitements de photocoagulation pour éviter la perte de vision.

2.3.1.2 Néphropathie

Le DCCT Research Group [1993] a évalué l'atteinte rénale par des signes précurseurs de gravité ascendante, comme la micro-albuminurie, l'albuminurie, la diminution de la clairance de la créatinine et l'insuffisance rénale. L'étude a montré une diminution de 39 % des micro-albuminuries et de 54 % des albuminuries dans l'ensemble de la cohorte. Pour chaque diminution de 10 % du taux d'HbA1c, le risque de micro-albuminurie diminue de 25 %, et l'étude ne démontre pas qu'il existe un seuil glycémique sous lequel il n'y a pas de complications [DCCT Research Group, 1996]. Par contre, l'EDIC Research Group [2003] a examiné la progression de la micro-albuminurie vers la protéinurie dans le diabète de type 1 et découvert que la relation dose-réponse était non linéaire : le risque de progression de la micro-albuminurie vers la protéinurie est réduit de façon significative lorsque la maîtrise glycémique se situe sous un taux d'HbA1c de 8,5 %. L'évolution naturelle du diabète s'accompagne de micro-albuminuries et même d'albuminuries réversibles [Friedman, 2003; DCCT Research Group, 1995c], et la variabilité dans la progression de la micro-albuminurie n'est pas uniquement liée à la durée de la maladie [Allen et Walker, 2003; Perkins *et al.*, 2003]. Le suivi de l'étude EDIC montre que l'effet du traitement intensif sur les indicateurs intermédiaires perdure après huit ans : diminution de 59 % du risque de micro-albuminurie, et de 84 % du risque d'albu-

minurie clinique. Après un suivi de huit ans, 29,9 % des patients du groupe soumis à un traitement intensif souffraient d'hypertension (une conséquence importante de la néphropathie), *versus* 40,3 % dans le groupe ayant reçu le traitement classique ($p < 0{,}001$) [EDIC Research Group, 2003]. De plus, moins de patients du groupe ayant reçu le traitement intensif avaient une créatininémie élevée (5 *versus* 19; $p = 0{,}004$) et, malgré le petit nombre d'événements observés, le nombre de patients ayant eu besoin d'une dialyse ou d'une transplantation était de 4 *versus* 7 ($p = 0{,}36$) en faveur du traitement intensif [EDIC Research Group, 2003].

2.3.1.3 Neuropathie

Le DCCT a montré une réduction de 60 % de la neuropathie clinique (IC 95 % : de 38 à 74 %) dans le groupe ayant reçu le traitement intensif [DCCT Research Group, 1993]. La prévalence des conductions nerveuses anormales et des dysfonctionnements du système nerveux autonome était réduite de 44 % (IC 95 % : de 34 à 53 %) et de 53 % (IC 95 % : de 24 à 70 %) respectivement [DCCT Research Group, 1995f].

En résumé, en ce qui concerne les micro-angiopathies, les études montrent que l'apparition d'effets nocifs sur les organes cibles est retardée par une bonne maîtrise glycémique, mais les indicateurs mesurables (taux d'HbA1c et glycémie moyenne) sont des critères de substitution[7] pour la prédiction des complications à long terme. On ne peut exclure la possibilité que les complications apparaissent plus tard dans le groupe ayant reçu le traitement intensif [Shumak, 2004; Chew, 2001]. Le risque de progression de la rétinopathie et de la néphropathie est significativement réduit en-dessous des seuils glycémiques d'HbA1c de 8,3 et de 8,5 %, respectivement.

2.3.2 Macro-angiopathies

Le DCCT Research Group [1995b] a montré une diminution non significative du risque de macro-angiopathies de 42 % (IC 95 % : de - 7 à 68 %), soit 40 complications avec le traitement classique *versus* 23 complications avec le traitement intensif ($p = 0{,}08$). Les macro-angiopathies sont liées à l'hyperglycémie, sans seuil apparent [Nosadini et Tonolo, 2004; Coutinho *et al.*, 1999]. L'EDIC a choisi comme indicateur de complication macrovasculaire précoce la mesure de l'épaisseur de l'intima carotidienne (critère de substitution pour la prédiction de la mortalité cardiovasculaire). Au début de l'étude, l'épaisseur de l'intima était identique dans trois groupes (traitements intensif et classique du DCCT, et groupe témoin non diabétique apparié). Par contre, à la fin de l'EDIC, une différence significative en faveur du traitement intensif a été observée entre les diabétiques et les non-diabétiques ainsi qu'entre les deux groupes de traitement du DCCT, et ce, même si leur taux d'HbA1c n'était pas différent lors de leur intégration dans l'EDIC [Nathan *et al.*, 2003].

2.3.3 Variation glycémique et complications

D'autres auteurs discutent de l'effet des valeurs glycémiques mesurées par les profils journaliers et de la variation de la glycémie ou du taux de glucose postprandial sur l'incidence des complications à long

7. Le critère de substitution (*surrogate outcome*) est un critère intermédiaire qui se substitue au critère clinique au cours d'un essai clinique et doit évoluer parallèlement au critère clinique, y être corrélé quantitativement et être plus facile à étudier que celui-ci.

terme [Buse, 2003; Davidson, 2003]. Le lien entre les taux de glucose plasmatique et d'HbA1c a été revu [Rohlfing *et al.*, 2002], mais il n'y a pas de données probantes indiquant que l'ampleur de la variation glycémique entraîne des complications allant au-delà de celles que permettent de prévoir le niveau d'HbA1c et la glycémie moyenne [McCarter *et al.*, 2004; Derr *et al.*, 2003].

2.3.4 Autres facteurs liés à l'incidence des complications

Depuis le DCCT, les chercheurs savent que l'hyperglycémie n'est pas le seul facteur qui entre en jeu pour expliquer l'apparition, la progression et la gravité des complications; d'autres facteurs se sont confirmés, dont les facteurs génétiques [McCarter *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2003b; Derr *et al.*, 2003]. Ainsi, la littérature scientifique fait état de nouveaux indicateurs de variabilité biologique corrélés avec le niveau de complications, comme l'indice de glycosylation de l'hémoglobine (HGI, pour *Hemoglobin Glycosylation Index*) [McCarter *et al.*, 2004; Derr *et al.*, 2003] et l'écart de glycosylation (GP, pour *Glycosylation Gap*) [Cohen *et al.*, 2003b].

Aux fins du présent rapport, seuls le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne (MBG) ont été retenus comme indicateurs pertinents à l'évaluation.

2.4 TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

L'insulinothérapie demeure la pierre angulaire du traitement du diabète de type 1. Les préparations d'insuline sont classées en fonction de leur durée d'action, de leur délai d'action et du moment de leur activité maximale [Association canadienne du diabète, 2003]. Jusqu'à la publication du DCCT, l'insulinothérapie se donnait classiquement sous forme de deux injections quotidiennes d'un mélange d'insulines lente et rapide. Depuis le DCCT, le traitement intensif par multi-injections quotidiennes d'insuline à action lente et à action rapide a été reconnu comme supérieur au traitement classique. Un diabétique devra donc s'injecter une insuline basale à action lente le matin ou le soir (ou les deux s'il s'agit d'insuline NPH) et des doses d'insuline à action rapide avant les repas et les grosses collations. L'insuline lente la plus fréquemment utilisée est la *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH), d'une durée d'action moyenne de 14 ± 3 heures, avec un pic d'action se situant entre trois et cinq heures après l'injection. L'injection d'insuline NPH en soirée atteindra donc son pic d'action la nuit, lorsque la glycémie est basse, créant un potentiel d'hypoglycémies nocturnes. De plus, l'insuline NPH est une suspension cristalline qui doit être mélangée énergiquement avant l'injection. Si le mélange n'est pas assez homogène, l'absorption au point d'injection variera, et l'effet sur le taux de glucose sanguin fluctuera pour une même dose et chez un même patient. C'est pourquoi, il y a quelques années, l'industrie a mis au point une autre insuline à action lente (glargine) ayant un profil d'absorption prolongé sur près de 24 heures, sans pic d'action. La supériorité de l'insuline glargine sur l'insuline NPH pour la maîtrise de la glycémie à jeun et la réduction du nombre de crises d'hypoglycémie a été constatée [Garces *et al.*, 2003; Murphy *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2003; NICE, 2002], bien que d'autres auteurs la mettent en doute [Linne et Liedholm, 2004]. L'insuline glargine ne peut pas se mélanger dans la même seringue que l'insuline à action rapide, ce qui exige une injection à part. Les différentes modalités de traitement sont présentées au tableau 1, notamment la perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée, ou pompe à insuline, et le traitement par multi-injections quotidiennes d'insuline, tous deux des traitements dits intensifs. Avec la pompe, le patient n'a pas d'insuline à action lente, mais une perfusion continue variable d'insuline rapide.

TABLEAU 1

Modalités de traitement du diabète de type 1

	CLASSIQUE*	INTENSIF (SCHÉMA BASAL-BOLUS†)	
		MULTI-INJECTIONS	POMPE À INSULINE
Injections d'insuline	2/jour	4-7/jour	En continu
Voie et dispositif d'administration	Voie sous-cutanée par seringue ou par stylo	Voie sous-cutanée par seringue ou par stylo	Voie sous-cutanée par pompe
Bolus préprandial ou postprandial	Non	Oui	Oui
Types d'insuline			
Lente	NPH	NPH, glargine‡	
Rapide	Régulière	Lispro, régulière	Lispro, aspart

Source : Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada [Association canadienne du diabète, 2003]

* Toujours employé à l'occasion, mais n'est pas privilégié depuis la publication des résultats du DCCT.

† Vise à reproduire la fonction pancréatique, soit une sécrétion de base et une sécrétion postprandiale.

‡ L'insuline glargine est homologuée au Canada, mais son arrivée sur le marché est retardée. Le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (CEPMB), une agence fédérale, a approuvé le prix de vente demandé par le fabricant (Sanofi) en avril 2004 [source : Sylvie Dupont, secrétaire du Conseil, communication personnelle, juin 2004]. Sanofi donnerait priorité à l'arrivée sur le marché canadien, bien qu'aucune date n'ait été avancée.

Pour l'instauration de l'insulinothérapie, tous les patients doivent recevoir une formation initiale et continue incluant notamment des renseignements détaillés sur l'entreposage et l'emploi de l'insuline, les symptômes et le traitement de l'hypoglycémie (effet secondaire de l'hyperinsulinémie), l'ajustement des doses en fonction de l'alimentation et de l'activité physique, les ajustements lors des périodes de maladie, et l'autosurveillance de la glycémie. L'importance des soins préventifs des pieds et de la peau doit également être soulignée.

La posologie doit être adaptée en fonction des objectifs thérapeutiques, du mode de vie, de l'alimentation, de l'âge, de l'état de santé, de la motivation et de la capacité du patient à ressentir les hypoglycémies.

Selon les lignes directrices canadiennes, les objectifs glycémiques doivent être individualisés, mais pour la plupart des patients (adultes et adolescents), le traitement doit viser un taux d'HbA1c $\leq$ 7,0 % afin de réduire le risque de complications. Chez les enfants, les objectifs glycémiques varient selon l'âge. Ils sont généralement plus élevés (taux d'HbA1c de 8 % ou même de 9 %) afin d'éviter l'hypoglycémie [Association canadienne du diabète, 2003].

D'autres formes de thérapie sont également mises au point : pancréas artificiel [Bringer *et al.*, 2003; Brunetti *et al.*, 2003; Gin *et al.*, 2003], transplantation d'îlots de Langerhans [Guignard *et al.*, 2004; Hirshberg *et al.*, 2003], insuline en inhalation [Clement *et al.*, 2004], etc., mais elles ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique habituellement utilisé.

3 LA POMPE À INSULINE

3.1 DESCRIPTION DE LA TECHNOLOGIE

La thérapie par pompe à insuline est techniquement appelée perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée. Il s'agit d'une méthode d'administration sous-cutanée d'insuline à action rapide perfusée par l'entremise d'une pompe à piles portative et programmable, à l'aide d'une tubulure et d'une canule conçues expressément à cet usage. L'insuline est placée dans un réservoir à l'intérieur de la pompe. Le taux de perfusion est contrôlé par la pompe et peut être ajusté. En règle générale, le taux de perfusion de base est maintenu 24 heures sur 24, mais l'appareil peut être programmé pour faire varier le taux de perfusion au cours de la journée, et le patient peut s'administrer des bolus supplémentaires avant les repas. La pompe peut être retirée temporairement pour la baignade et l'activité physique ou sexuelle. L'utilisateur d'une pompe aura continuellement sur lui la canule insérée sous la peau et fixée par un pansement adhésif transparent, habituellement dans la zone de l'abdomen. La canule en téflon ou en métal est reliée à la pompe par une tubulure d'une longueur variant entre 60 et 110 cm. Le patient porte la pompe à la ceinture, un peu comme un téléavertisseur. La canule doit être changée tous les trois jours. La tubulure doit être changée au moins tous les six jours, de même que le réservoir ou la cartouche d'insuline. Les piles doivent être remplacées au besoin, à une fréquence variant selon le type de pile. Les pompes actuelles se caractérisent par divers systèmes de sécurité visant à éviter l'injection accidentelle d'un surplus d'insuline, surtout chez les enfants, à surveiller le fonctionnement de la pompe (problème de moteur ou de pile, dose maximale quotidienne atteinte, réservoir vide, etc.), ou à avertir le patient en cas d'occlusion de la canule ou d'arrêt de la perfusion. Un rapport détaillé sur les caractéristiques techniques des pompes à insuline aurait été publié en 2002 par *l'Emergency Care Research Institute* (ECRI)[8]. En 2004, l'ECRI aurait également fait une revue des caractéristiques techniques minimales que les pompes devraient respecter.

Les avancées dans la technologie de la pompe incluent l'intégration de divers dispositifs tels qu'un capteur de glucose [Hovorka *et al.*, 2004; Steil *et al.*, 2004; Renard, 2003; Renard, 2002; Renard *et al.*, 2002], un calculateur de bolus [Gross *et al.*, 2003] et un capteur de cétones [Guerci *et al.*, 2003].

La maîtrise glycémique de base se fait par perfusion sous-cutanée constante d'insuline rapide, alors qu'elle se fait par une injection d'insuline lente dans le cas des multi-injections. Dans les deux traitements, le patient doit surveiller sa glycémie en la mesurant régulièrement (autosurveillance). Avec la pompe, il doit mesurer sa glycémie au moins quatre fois par jour (idéalement six), et la surveillance glycémique est plus exigeante qu'avec les multi-injections. Le patient programme l'injection de bolus d'insuline à action rapide supplémentaires avant les repas.

8. www.ecri.org/Products_and_Services/Products/Healthcare_Product_Comparison_System/Default.aspx

4 MÉTHODE DE RECHERCHE

Une recherche dans la base de données du réseau international des agences d'évaluation des technologies (INAHTA, pour *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) sur les évaluations antérieures du traitement par pompe à insuline effectuées par d'autres agences dans la dernière décennie a permis de répertorier trois rapports, l'un réalisé en Grande-Bretagne [Colquitt *et al.*, 2002] pour le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)[9] (le plus récent), et deux en Espagne [AETS, 2000; Pons, 2000]. L'un des trois rapports d'agence [AETS, 2000] a été exclu parce que la question de recherche était beaucoup plus large et qu'il portait surtout sur la pompe à insuline intrapéritonéale. Les conclusions et recommandations des deux autres rapports sont présentées au tableau A-1 de l'annexe A. L'autre rapport espagnol [Pons, 2000] souligne le manque de données probantes sur l'efficacité de la pompe à insuline et les caractéristiques des patients qui en bénéficieraient le plus. Le rapport de Colquitt et ses collègues [2002] est un rapport exhaustif de très haute qualité méthodologique qui inclut la perspective des patients. Nous avons repris sa stratégie de recherche (voir l'annexe B) pour repérer les publications postérieures à cette évaluation. Nous avons retenu les articles ou les résumés publiés en anglais, en français, en espagnol, en italien et en allemand entre janvier 2002 et juillet 2004. Les études répondant aux critères suivants ont été retenues :

- Intervention : perfusion sous-cutanée d'insuline par pompe comparée à un traitement par multi-injections (au moins trois injections par jour).
- Participants : adultes ou enfants atteints du diabète de type 1. Les études réalisées auprès de femmes enceintes, de patients qui venaient de recevoir le diagnostic de diabète de type 1 ou de patients atteints du diabète de type 2 n'ont pas été incluses.
- Indicateurs de résultat : taux d'HbA1c, glycémie moyenne, qualité de vie, effets secondaires (hypoglycémies graves, acidocétoses et autres).
- Plan d'étude : essais contrôlés randomisés, essais croisés randomisés, études de cohorte et de séries de cas, d'une durée minimale de 10 semaines.

Des 341 articles ou documents retracés, 178 ont été retenus. Après lecture, 56 études (dont 25 réalisées auprès d'adultes et 31 auprès d'enfants, détails à la section 5.1), deux méta-analyses récentes et quatre analyses économiques ont été sélectionnées. La duplication éventuelle des données a fait l'objet d'une attention particulière, car certaines publications présentent des résultats d'études qui se chevauchent. Seule la dernière étude publiée a alors été retenue.

En plus de la recherche dans les bases de données électroniques, des documents et articles fournis par Diabète Québec et par le groupe de soutien les Gluco-Maîtres ont également été recherchés manuellement pour repérer des articles correspondant à nos critères dans la période d'intérêt.

Le profil d'innocuité a été établi à partir de rapports d'agences d'évaluation, d'articles de revues scientifiques, de publications récentes (ultérieures à janvier 2002) et d'informations provenant de banques nationales de rapports d'incidents (États-Unis, Grande-Bretagne et Canada).

Les informations sur les coûts ont été colligées à partir de diverses sources, détaillées au chapitre 8. Les informations sur le

9 Les directives du NICE [2003] sont disponibles dans Internet, de même que le rapport de Colquitt et ses collègues [2002] sur lequel le NICE fonde ses conclusions. Ce rapport a été publié récemment dans une revue d'évaluation des technologies [Colquitt *et al.*, 2004].

remboursement de la technologie, au Canada et ailleurs dans le monde, proviennent de la littérature scientifique et d'une recherche ciblée dans le Web, ainsi que d'informations fournies par Diabète Québec.

Au moyen d'un sondage et d'entrevues, la perspective des patients et des professionnels a été explorée. Divers groupes de représentants des patients et des milieux cliniques, recrutés grâce à l'appui de Diabète Québec, ont ainsi participé. Des patients ou des parents d'enfants qui utilisent ou désirent utiliser une pompe ont été invités à émettre leurs commentaires par l'entremise d'un questionnaire semi-ouvert auto-administré. Des équipes de professionnels ont été rencontrées dans le cadre d'entrevues semi-dirigées de une à deux heures. Les résultats de ces deux consultations sont présentés aux chapitres 6 et 7 portant sur la perspective des patients et des professionnels.

5 RÉSULTATS DE LA RECENSION DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE

5.1 SÉLECTION DES ÉTUDES

5.1.1 Études cliniques auprès d'adultes diabétiques

Depuis la revue de littérature effectuée par Colquitt et ses collègues [2002], de nombreuses études sur l'utilisation de la pompe à insuline chez les adultes ont été publiées (25 publications, dont 15 études et 10 résumés) (voir la description des études aux tableaux A-2, A-3 et A-4 de l'annexe A).

Trois essais contrôlés randomisés (un essai publié et deux résumés) ont été retenus [DeVries *et al.*, 2002; Bode *et al.*, 2003; Bolli *et al.*, 2004] (tableau A-2, annexe A). Dix études ont été considérées à part en raison d'un plan d'étude moins robuste (études de cohorte rétrospectives ou prospectives ou de séries de cas sans groupe témoin) [Garg *et al.*, 2004; Garmo *et al.*, 2004; Lepore *et al.*, 2004; de Borst et Berghout, 2003; Hunger-Dathe *et al.*, 2003; Hissa *et al.*, 2002; Bruttomesso *et al.*, 2002; Cersosimo *et al.*, 2002; Linkeschova *et al.*, 2002; Rudolph et Hirsch, 2002] (tableau A-3, annexe A).

Douze publications ont été rejetées (cinq études et sept résumés) en raison de l'un ou l'autre des critères suivants : 1) l'objet de l'étude n'était pas la comparaison de la pompe avec les multi-injections [Kamoi *et al.*, 2004; Armstrong et King, 2002; Bode *et al.*, 2002b; Meyer *et al.*, 2002; Catargi *et al.*, 2001]; 2) la pompe était offerte à des patients qui venaient de recevoir le diagnostic ou à des clientèles particulières [Lenhard et Maser, 2003; Pozzilli *et al.*, 2003]; ou 3) les résultats pertinents sur la maîtrise glycémique ou la durée du suivi n'étaient pas donnés [Harmel et Mathur, 2004; Hayes *et al.*, 2003; King et Armstrong, 2003; Mathur et Harmel, 2003; Mathur *et al.*, 2002] (tableau A-4, annexe A).

5.1.2 Études cliniques auprès d'enfants diabétiques

Depuis la revue de Colquitt et ses collègues [2002], de nombreuses études sur l'utilisation de la pompe à insuline chez les enfants ont été publiées (31 publications, dont 20 études et 11 résumés) (voir la description des études aux tableaux A-5, A-6 et A-7 de l'annexe A).

Cinq essais contrôlés randomisés (trois essais publiés et deux résumés) ont été retenus [Doyle *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2003a; Weintrob *et al.*, 2003 et 2004a; Wilson *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2002] (tableau A-5, annexe A). Seize études ont été considérées à part en raison d'un plan d'étude moins robuste (études de cohorte rétrospectives ou prospectives ou de séries de cas sans groupe témoin) (tableau A-6, annexe A).

Dix publications ont été rejetées (cinq études et cinq résumés) en raison de l'un ou l'autre des critères suivants : 1) l'objet de l'étude n'était pas la comparaison de la pompe avec les multi-injections [Burdick *et al.*, 2004; Heptulla *et al.*, 2004; Humphrey *et al.*, 2004; Schiaffini *et al.*, 2002]; 2) le nombre de sujets était inférieur à cinq [Razeghi *et al.*, 2002]; 3) la pompe était offerte à des enfants qui venaient de recevoir le diagnostic de diabète de type 1 [Quinn *et al.*, 2003; Ramchandani, 2003; Pozzilli *et al.*, 2003]; ou 4) les résultats pertinents sur la maîtrise glycémique n'étaient pas présentés [Hofer et Steichen, 2003; Pinsker *et al.*, 2003] (tableau A-7, annexe A).

5.2 INNOCUITÉ

L'innocuité sera examinée en fonction des risques théoriques et des rapports de défectuosités techniques de l'appareil. Le mauvais fonctionnement de la pompe peut se traduire par une sous-perfusion ou une surperfusion d'insuline entraînant soit une hypoglycémie grave (nécessitant une assistance immédiate), soit une acidocétose et un coma diabétique. Comme les acidocétoses et les hypoglycémies peuvent également résulter d'une prise en charge non optimale du diabète par le patient sous traitement intensif, que ce soit par injections ou par pompe, elles ne peuvent être automatiquement interprétées comme étant causées par une défectuosité de la pompe.

5.2.1 Problèmes techniques et incidents

Depuis son apparition en 1976 [Association canadienne du diabète, 2003; Pickup et Keen, 2002], la pompe à insuline a énormément évolué, en taille, en poids, en fonctionnalité et en complexité. Au départ, la littérature scientifique faisait état de nombreux problèmes techniques entraînant un risque de sous-perfusion d'insuline pouvant passer inaperçu et des risques de surperfusion. Aujourd'hui, les pompes sont munies de systèmes d'alarme signalant divers dysfonctionnements. Le risque que la canule d'insertion sous-cutanée se déloge sans que le patient s'en rende compte demeure présent, ce qui peut rapidement dégénérer en acidocétose. Les patients qui utilisent une pompe doivent donc procéder à une autosurveillance très scrupuleuse de leur glycémie.

Une étude citée dans le rapport de Colquitt et ses collègues [2002] associe des acidocétoses à un problème technique de la pompe. D'autres études mentionnent des problèmes de désinsertion de la canule. Weissberg-Benchell et ses collaborateurs [2003], dans leur revue systématique, relèvent 11 études faisant état de difficultés techniques avec la pompe, toutes réalisées avant 1988, et sept études signalant des obstructions de la canule.

Santé Canada a procédé en 2003 au rappel d'un modèle de pompe qui s'est avéré défectueux lorsqu'il était en contact avec l'eau. Du côté de la banque de rapports d'incidents de Santé Canada, la Direction générale des produits de santé et des aliments (DGPSA) a reçu six rapports d'incidents en trois ans, qui ne se sont pas révélés liés à un défaut de la pompe, mais à une mauvaise utilisation par le patient[10]. Aux États-Unis, 48 décès de patients qui utilisaient une pompe ont été signalés à la *Food and Drug Administration* [2003] entre 1998 et 2003[11]. La moitié de ces décès sont survenus dans la dernière année. Chaque incident a été détaillé et investigué, sans toutefois faire l'objet d'une analyse approfondie[12]; on ne peut donc pas attribuer ces décès à un mauvais fonctionnement de la pompe. En Grande-Bretagne, l'agence responsable de la surveillance des incidents, la MHRA (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*), nous a informés qu'elle a reçu dans les 10 dernières années 97 rapports d'incidents sur la pompe à insuline, dont 82 relatifs à un problème de surperfusion[13]. Après enquête, le mauvais fonctionnement était lié à la pompe elle-même dans 6 % des cas. Les informations sur les répercussions de ces incidents sur la santé ne sont pas disponibles actuellement. Plus près de nous, à Toronto, une étude réalisée en milieu pédiatrique indique que 23 % des enfants qui utilisaient une pompe ont eu un problème technique nécessitant son remplacement. La nature et la gravité des répercussions de

10. Martine Vallerand, inspectrice, DGPSA, communication personnelle, octobre 2003.

11. Le nombre d'utilisateurs de pompe au cours de ces années est inconnu. À titre indicatif, Colquitt et ses collègues [2002] citent dans leur rapport 140 000 utilisateurs aux États-Unis en 2002 selon INPUT (*INsulin PUmp Therapy*), un groupe de pression britannique préconisant l'utilisation de la pompe.

12. Entre autres, la banque de données ne précise pas si ces décès sont survenus chez des personnes qui utilisaient la technologie depuis peu.

13. Jim Lefever, conseiller technique, MHRA, communication personnelle, juin 2004.

ces incidents sur la santé ne sont cependant pas mentionnées [Liberatore *et al.*, 2004].

Il semble donc que la pompe à insuline reste sujette à des problèmes techniques, mais la nature et la gravité des répercussions de ces problèmes sur la santé des patients ne peuvent être mesurées avec exactitude.

5.2.2 Hypoglycémies graves

Comme l'indiquent le DCCT Research Group [1995e] et une méta-analyse plus récente d'essais contrôlés randomisés [Egger *et al.*, 1997], le traitement intensif, quelle qu'en soit la modalité (pompe ou multi-injections), entraîne plus fréquemment des effets secondaires – comme les hypoglycémies graves – que le traitement classique. Les hypoglycémies peuvent être légères, symptomatiques ou graves (nécessitant une assistance extérieure), selon les classifications fournies dans la littérature scientifique. Le rapport de Colquitt et ses collaborateurs [2002] mentionne que, dans l'ensemble, les essais contrôlés randomisés ne montrent pas de différence dans l'incidence des hypoglycémies graves entre les patients traités par pompe et ceux traités par multi-injections, mais que les études observationnelles notent moins d'hypoglycémies graves chez les patients traités par pompe. Les auteurs d'une autre revue systématique de la littérature [Weissberg-Benchell *et al.*, 2003] mentionnent que le risque d'hypoglycémies graves n'est pas plus élevé avec la pompe : 10 études ne notent aucune différence, sept études notent moins d'hypoglycémies graves avec la pompe, et une seule en signale plus avec la pompe. Les études récentes réalisées auprès d'adultes et d'enfants recensées dans le cadre du présent rapport vont dans le même sens que Colquitt et ses collègues [2002]. Le constat est le suivant : autant chez les enfants que chez les adultes, les essais contrôlés randomisés n'indiquent pas de différence dans l'incidence des hypoglycémies graves, et les études non randomisées signalent moins d'hypoglycémies graves avec la pompe. Ce résultat peut s'expliquer par le choix des patients dans les études non randomisées, où le traitement par pompe est proposé à ceux qui pourraient en bénéficier le plus. Quant aux quelques études récentes qui ont comparé le traitement par pompe et le traitement par multi-injections (glargine), la taille des échantillons des essais contrôlés randomisés est trop petite pour permettre de conclure, et les études non randomisées ne montrent pas de différence dans l'incidence des hypoglycémies graves entre la pompe et les multi-injections (glargine). Deux études, l'une effectuée auprès d'adultes sélectionnés au départ [Lepore *et al.*, 2004] et l'autre réalisée auprès d'enfants [Alemzadeh *et al.*, 2004] montrent que la pompe et les multi-injections (glargine) sont plus efficaces que les multi-injections (NPH) pour diminuer l'incidence des hypoglycémies graves.

5.2.3 Acidocétoses

Le rapport de Colquitt et ses collègues [2002] mentionne que les études ne relèvent pas de différence dans l'incidence des acidocétoses entre les patients traités par pompe et ceux traités par multi-injections, et qu'il y a plus d'acidocétoses dans les études plus anciennes. C'est aussi l'avis de Weissberg-Benchell et ses collaborateurs [2003], qui constatent qu'avant 1993, six études signalaient plus d'acidocétoses avec la pompe et qu'après 1993, deux études sur quatre en relevaient autant. Dans leur méta-analyse d'essais contrôlés randomisés sur les risques du traitement intensif comparativement au traitement classique, Egger et ses collègues [1997] relèvent sept fois plus d'acidocétoses (rapport de cotes [RC] de 7,2; IC 95 % : de 2,95 à 17,58) dans les essais utilisant uniquement des pompes, et une augmentation du risque d'acidocétose de 13 % (RC de 1,13; IC 95 % : de 0,15 à 8,35) dans les essais utilisant uniquement les multi-injections. Par contre, tous les essais incluant un traitement par pompe sauf un ont été réalisés avant 1990. Ils citent également une analyse du DCCT

Research Group [1995a] sur les effets secondaires observés au cours du traitement intensif faisant état d'une augmentation significative des acidocétoses avec la pompe. La taille des échantillons des essais contrôlés randomisés plus récents, tant sur les adultes que sur les enfants, est trop faible pour permettre de conclure. Toutefois, en dépit de l'absence de différence significative, la plupart des essais notent un nombre absolu de crises d'acidocétose plus élevé avec la pompe qu'avec les multi-injections.

Il semble donc que les acidocétoses aient été plus fréquentes avec les premières générations de pompes à insuline, mais qu'elles se soient manifestées moins souvent dans les études plus récentes. Par contre, elles sont plus fréquentes avec la pompe qu'avec les multi-injections.

5.2.4 Autres effets secondaires

Le rapport de Colquitt et ses collègues [2002] constate que les effets secondaires autres que les hypoglycémies graves et les acidocétoses sont peu décrits dans les études. Les autres effets secondaires signalés dans les études sont, notamment : les infections ou les abcès sous-cutanés et cutanés au point d'insertion de la canule [Weissberg-Benchell *et al.*, 2003], la lipoatrophie [Ampudia-Blasco *et al.*, 2003; Griffin *et al.*, 2001], la lypohypertrophie [Sulli et Shashaj, 2003], les accidents de la route qui pourraient être liés à l'hypoglycémie [Harsch *et al.*, 2002] et, possiblement, le vitiligo [Burge et Carey, 2004].

5.3 EFFICACITÉ

En matière d'efficacité du traitement, les seuls indicateurs glycémiques associés aux complications à long terme sur lesquels on dispose de données probantes sont le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne. Bien qu'il s'agisse d'indicateurs intermédiaires (critères de substitution), l'efficacité de la pompe sera évaluée selon sa capacité de diminuer de façon significative le taux d'HbA1c ou la glycémie moyenne comparativement au traitement par multi-injections. Les rapports et les études précédentes ont soulevé un autre aspect, l'effet possible et potentiellement significatif de la pompe sur la qualité de vie, surtout chez certains patients aux prises avec des fluctuations importantes de la glycémie. Des indicateurs de qualité de vie ont récemment été intégrés à une échelle validée pour le diabète, et les résultats des études récentes qui s'y réfèrent seront revus.

5.3.1 Taux d'HbA1c, glycémie moyenne et maîtrise glycémique

5.3.1.1 Méta-analyses sur la maîtrise glycémique

Trois méta-analyses ont été retracées, dont deux pertinentes, présentées au tableau A-8 de l'annexe A [Colquitt *et al.*, 2002; Pickup *et al.*, 2002]. La qualité de ces méta-analyses a été évaluée à l'aide d'une grille conçue à cette fin. Cette grille comprend divers critères, dont la qualité de la méthode de recherche documentaire, la rigueur des critères d'inclusion des essais selon leur qualité méthodologique, du processus de révision et d'accord entre chercheurs, des méthodes quantitatives et statistiques ainsi que des études de sensibilité effectuées et l'adéquation entre les résultats et les conclusions. En 2002, Pickup (l'un des pères de la pompe à insuline) a publié une méta-analyse comprenant 12 essais contrôlés randomisés, dont huit essais analogues à la méta-analyse de Colquitt. Cette méta-analyse concluait que la maîtrise glycémique était meilleure avec la pompe et que les variations glycémiques étaient significativement plus élevées avec les multi-injections. Les patients qui utilisaient une pompe avaient une glycémie moyenne inférieure de 1,06 mmol/L (de 0,88 à 1,34 mmol/L) et un taux d'HbA1c inférieur de 0,51 %[14]. La portée clinique de cette légère amélioration est difficile à

14 Toutes les valeurs d'HbA1c citées dans notre rapport sont en valeur absolue.

apprécier. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'il y aurait une diminution de 5 % des rétinopathies après 10 ans, et concluent que la pompe est un outil efficace pour maîtriser la glycémie. La pompe n'est cependant pas nécessaire pour tous les patients atteints du diabète de type 1 et devrait être réservée à ceux qui éprouvent des problèmes particuliers avec les injections [Pickup *et al.*, 2002].

La méta-analyse de Colquitt et ses collègues [2002], sur laquelle se fondent les directives du NICE [2003], présente les résultats de 14 études réalisées auprès d'adultes à diverses durées de suivi (de dix semaines à un an) et montre une amélioration significative du taux d'HbA1c (- 0,84 %; IC 95 % : de - 1,59 à - 0,16) après quatre mois de suivi (incluant uniquement les essais contrôlés randomisés), mais pas à six mois de suivi. La méta-analyse incluant toutes les études n'a pas relevé de différence significative, et ce, à aucun des moments du suivi. Le taux d'HbA1c était en moyenne 0,6 % plus bas (- 0,61; IC 95 % : de - 1,29 à 0,07) avec la pompe qu'avec les multi-injections à un an. Deux essais contrôlés randomisés réalisés auprès d'adolescents avaient été répertoriés, et aucune étude sur les enfants répondant aux critères d'inclusion n'avait alors été repérée.

Une troisième méta-analyse de 52 études portant sur l'efficacité de la pompe à insuline comparativement aux multi-injections ou au traitement classique pour améliorer la maîtrise glycémique a été publiée [Weissberg-Benchell *et al.*, 2003]. Malheureusement, les auteurs ne font pas une analyse séparée pour comparer la pompe au traitement intensif uniquement. La plupart des analyses comparent les études sur la pompe à l'ensemble des études sur le traitement intensif et le traitement classique regroupées. Les auteurs mentionnent que l'amélioration du taux d'HbA1c est supérieure pour ceux qui passent du traitement classique à la pompe que pour ceux qui étaient traités par multi-injections (sans toutefois chiffrer cette amélioration pour les multi-injections). Pour la glycémie moyenne, les auteurs font état d'une amélioration non significative avec la pompe par rapport aux multi-injections (158,76 ± 10,99 *versus* 139,12 ± 7,09 mg/dL; p = 0,186[15]) dans les études de séries de cas (avant et après l'utilisation de la pompe). Les autres résultats présentés ne permettent pas de comparer la pompe aux multi-injections.

Les trois méta-analyses signalent les mêmes limites : la majorité des études cliniques datent de plus de 15 ans et examinent donc des technologies maintenant obsolètes, le type d'insuline utilisé avec la pompe a changé en 20 ans, et le type de traitement intensif par injections est également très variable selon les études. Les critères d'inclusion des études varient selon l'évaluation de la qualité méthodologique. La pondération selon la qualité méthodologique n'est pas claire dans deux des trois méta-analyses. La comparaison faite par Colquitt et ses collègues [2002], soit l'efficacité de la pompe par rapport aux multi-injections, sa qualité méthodologique et la rigueur de sa synthèse en font la méta-analyse qui offre la réponse la plus éclairée à la question des décideurs québécois.

5.3.1.2 Études récentes réalisées auprès d'adultes

Des trois essais cliniques randomisés publiés depuis le rapport de Colquitt et ses collègues [2002], l'un compare l'efficacité de la pompe à celle des multi-injections (NPH), et les deux autres la comparent à celle des multi-injections (glargine) (qu'on appelle aussi « la pompe des pauvres »).

15. Soit 8,81 ± 0,61 mmol/L *versus* 7,72 ± 0,39 mmol/L. Les indicateurs de glycémie des lignes directrices canadiennes de 2003 s'expriment en mmol/L (unités internationales). Le facteur de conversion de mg/dL (unité conventionnelle) en mmol/L est de 0,05551.

Multi-injections avec l'insuline basale NPH

Dans le seul essai contrôlé randomisé repéré (n = 79) comparant la pompe aux multi-injections (NPH), DeVries et ses collaborateurs [2002] montrent une amélioration significative du taux d'HbA1c avec la pompe après quatre mois de suivi (0,84 %; IC 95 % : de - 1,31 à - 0,36; $p = 0{,}002$) comparativement au traitement par multi-injections (NPH) chez des patients ayant une maîtrise glycémique insatisfaisante (taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %). La glycémie moyenne n'était toutefois pas significativement différente entre les deux groupes (tableau 2).

TABLEAU 2

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : essai contrôlé randomisé réalisé auprès d'adultes

ESSAI	TAUX D'HbA1c (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (NPH)	DIFFÉRENCE ENTRE LA POMPE ET LES MULTI-INJECTIONS (NPH)
DeVries *et al.*, 2002 N = 79 Durée = 4 mois	Différence avant-après - 0,91 ± 1,28 %	Différence avant-après - 0,07 ± 0,70 %	0,84 % (IC 95% : de - 1,31 à - 0,36) p^* = 0,002

* Signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (NPH)

Les deux études comparatives non randomisées que nous avons répertoriées [Cersosimo *et al.*, 2002; Hissa *et al.*, 2002] font état d'une différence significative dans la correction du taux d'HbA1c avec la pompe à un an de suivi (tableau 3).

TABLEAU 3

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : études comparatives non randomisées réalisées auprès d'adultes

ÉTUDES	TAUX D'HbA1c (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (NPH)	p^*
Cersosimo *et al.*, 2002 (résumé) N = 85 Durée = 24 mois	**Avant** : 8,0 ± 1,2 **Après** : 7,1 ± 1,1 **Différence** : - 0,9	**Avant** : 8,6 ± 1,6 **Après** : 8,1 ± 1,0 **Différence** : - 0,5	< 0,05
Hissa *et al.*, 2002 N = 29 Durée = 18 mois	**Avant** : 8,3 ± 1,1 **Après** : 6,5 ± 0,5 **Différence** : - 1,8 ($p < 0{,}001$)	**Avant** : 7,6 ± 0,8 **Après** : 7,5 ± 0,5 **Différence** : - 0,1 (NS†)	< 0,001

* p : signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (NPH)
† NS : différence non significative

Les six études de séries de cas qui décrivent les résultats cliniques du remplacement des multi-injections par un traitement par pompe font état d'une différence significative sur la maîtrise glycémique avant et après le traitement [Garmo *et al.*, 2004; de Borst et Berghout, 2003; Hunger-Dathe *et al.*, 2003; Bruttomesso *et al.*, 2002; Linkeschova *et al.*, 2002; Rudolph et Hirsch, 2002]. Dans ces études, l'amélioration du taux d'HbA1c varie entre 0,1 et 1,8 %. La plupart des études ont une durée de suivi d'au moins 12 mois. L'ensemble des études non randomisées est sujet au biais de sélection, particulièrement les études de séries de cas, qui incluent des patients répondant à des critères précis et sont par conséquent choisis parce que la pompe pourrait leur être bénéfique.

Multi-injections avec l'insuline basale glargine

Quatre études comparant la pompe aux multi-injections (glargine) ont été répertoriées (tableau 4). Deux études mesurent le taux d'HbA1c et la glycémie moyenne [Bolli *et al.*, 2004; Lepore *et al.*, 2004]. L'une ne mesure que le taux d'HbA1c [Garg *et al.*, 2004], et l'autre, seulement la glycémie moyenne [Bode *et al.*, 2003]. Dans les deux essais contrôlés randomisés, l'un [Bolli *et al.*, 2004] ne relève pas de différence entre la pompe et les multi-injections (glargine) pour la correction du taux d'HbA1c ou l'amélioration de la glycémie moyenne, et l'autre [Bode *et al.*, 2003], un essai randomisé croisé de cinq semaines, fait état d'une différence significative dans la glycémie moyenne (aire sous la courbe) sous monitorage continu de la glycémie en faveur de la pompe. Seul le résumé de ces essais est disponible. Deux études de cohorte qui comparent la pompe aux multi-injections (glargine) [Garg *et al.*, 2004; Lepore *et al.*, 2004] ne relèvent aucune différence significative dans le taux d'HbA1c. L'une d'elles [Lepore *et al.*, 2004] fournit les résultats des profils glycémiques journaliers : la glycémie moyenne est similaire, mais l'index moyen de labilité glycémique (MAGE) indique une variation glycémique significativement moindre avec la pompe.

TABLEAU 4

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (glargine) : études comparatives randomisées et non randomisées réalisées auprès d'adultes

ÉTUDES*	TAUX D'HbA1c (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (GLARGINE)	$p^{\dagger}$
Bolli *et al.*, 2004 ECR (résumé) N = 57 Durée = 6 mois	**Avant** : 7,7 ± 0,7 **Après** : 7,0 ± 0,8 **Différence** : - 0,7	**Avant** : 7,8 ± 0,6 **Après** : 7,2 ± 0,7 **Différence** : - 0,6	NS‡
Garg *et al.*, 2004 Étude de cohorte rétrospective N = 515 Durée = 12 mois	**Avant** : 7,7 ± 0,1 **Après** : 7,5 ± 0,1 **Différence** : - 0,2 ($p < 0,001$)	**Avant** : 8,0 ± 0,1 **Après** : 7,7 ± 0,1 **Différence** : - 0,3 ($p < 0,001$)	NS
Lepore *et al.*, 2004 Étude de cohorte prospective N = 48 Durée = 12 mois	**Avant** : 9,0 ± 1,3 **Après** : 8,0 ± 1,0 **Différence** : - 1,0 ($p < 0,001$)	**Avant** : 8,6 ± 1,1 **Après** : 7,9 ± 1,2 **Différence** : - 0,7 ($p < 0,001$)	NS

* L'essai de Bode et ses collègues [2003] n'a pas été inclus dans ce tableau parce qu'ils n'ont pas étudié les taux d'HbA1c.
† *p* : signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (glargine)
‡ NS : différence non significative.

Synthèse (adultes)

Les études comparant la pompe aux multi-injections (NPH) montrent que la pompe est légèrement supérieure pour la correction métabolique, particulièrement dans des groupes ayant une maîtrise glycémique insatisfaisante au départ (taux d'HbA1c ≥ 8,5 %). Les études randomisées et non randomisées comparant la pompe aux multi-injections (glargine) montrent qu'il n'y a pas d'amélioration significative du taux d'HbA1c avec le traitement par pompe.

5.3.1.3 Études récentes réalisées auprès d'enfants

Multi-injections avec l'insuline basale NPH

Aucun des quatre essais randomisés comparant la pompe et les multi-injections (NPH) répertoriés ne montre une différence entre la pompe et les multi-injections (NPH) pour la correction du taux d'HbA1c : deux ont été réalisés auprès d'enfants de moins de six ans [Wilson *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2002], un auprès d'enfants de 8 à 14 ans [Weintrob *et al.*, 2003], et un auprès de jeunes de 14 à 18 ans [Cohen *et al.*, 2003a] (tableau 5).

TABLEAU 5

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : essais contrôlés randomisés réalisés auprès d'enfants

ESSAIS	TAUX D'HbA1c (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (NPH)	*p**
Cohen *et al.*, 2003a N = 16 Durée = 12 mois	**Avant** : 8,58 ± 0,82 **Après** : 8,15 ± 1,3 **Différence** : - 0,5	**Avant** : 8,48 ± 1,4 **Après** : 8,57 ± 0,44 **Différence** : - 0,1	NS†
Weintrob *et al.*, 2003 N = 23 Durée = 3,5 mois	**Avant** : 8,0 ± 1,1 **Après** : 8,0 ± 0,7 **Différence** : 0	**Avant** : 8,3 ± 0,7 **Après** : 8,1 ± 0,8 **Différence** : - 0,2	NS
Fox *et al.*, 2002‡ (résumé) N = 10 Durée = 6 mois	**Avant** : 8,0 ± 0,4 **Après** : 7,57 ± 0,19 **Différence** : - 0,4	**Avant** : 7,9 ± 0,6 **Après** : 7,17 ± 0,33 **Différence** : - 0,7	NS
Wilson *et al.*, 2003 (résumé) N = 16 Durée = 28 semaines	**Avant** : 8,0 ± 1,1 **Après** : 7,6 ± 0,8 **Différence** : - 0,4	**Avant** : 7,8 ± 1,0 **Après** : 7,6 ± 0,7 **Différence** : - 0,2	NS

* *p* : signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (NPH).
† NS : différence non significative.
‡ Pompe comparée au traitement courant d'injections d'insuline.

Au moment de la publication du présent rapport, un essai contrôlé randomisé réalisé auprès d'enfants d'âge préscolaire venait d'être publié [DiMeglio *et al.*, 2004b]. Ses résultats confirment ceux des autres études, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence entre la pompe et les multi-injections (NPH) pour la maîtrise glycémique.

Une seule étude de cohorte en groupes parallèles composée d'un très petit effectif (n = 12) a été retracée, et elle ne montre pas de différence entre la pompe et les multi-injections chez les enfants de moins de trois ans [Rami *et al.*, 2003] (tableau 6).

TABLEAU 6

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (NPH) : étude comparative non randomisée réalisée auprès d'enfants

ÉTUDE	TAUX D'HBA1C (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (NPH)	*p**
Rami *et al.*, 2003 Étude de cohorte rétrospective‡ N = 12 Durée = 24 mois	**Avant** : 8,5 (6,8-11,3) **Après** : 7,3 (6,4-8,7) **Différence** : - 1,2	**Avant** : 8,3 (8,0-10,1) **Après** : 7,0 (5,1-10,1) **Différence** : - 1,3	NS†

* *p* : signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (NPH).
† NS : différence non significative.
‡ Groupe expérimental : diagnostic récent, traitement par pompe; groupe témoin : patients sous traitement classique.

Quatorze études sont des séries de cas (avant et après l'utilisation de la pompe). Dix d'entre elles indiquent que la pompe a un effet significatif sur le taux d'HbA1c [Liberatore *et al.*, 2004; Shehadeh *et al.*, 2004; Pankowska *et al.*, 2003; Plotnick *et al.*, 2003; Schiaffini, 2003; Sulli et Shashaj, 2003; Weinzimer *et al.*, 2003; Willi *et al.*, 2003; Buckloh *et al.*, 2002; Litton *et al.*, 2002], et quatre ne relèvent aucun effet significatif sur le taux d'HbA1c [Steijlen *et al.*, 2004; Hathout *et al.*, 2003; Saha *et al.*, 2002; Tumini *et al.*, 2002]. La différence avant-après dans le taux d'HbA1c varie entre - 1,3 et - 0,46 %. L'étude réalisée auprès d'enfants sélectionnés parce qu'ils avaient de la difficulté à maîtriser leur glycémie relève une différence de - 1,5 % dans le taux d'HbA1c [Litton *et al.*, 2002]. Trois études [Steijlen *et al.*, 2004; Sulli et Shashaj, 2003; Tumini *et al.*, 2002] avaient une durée de suivi de moins de 12 mois. Les deux études [Hathout *et al.*, 2003; Sulli et Shashaj, 2003] qui donnent les glycémies moyennes ne montrent pas de différence entre les deux traitements. L'étude de Weintrob et ses collaborateurs [2004b] fait état d'une aire plus grande sous la courbe hyperglycémique postprandiale avec les multi-injections ($p = 0,03$), mais la courbe hyperglycémique de 24 heures était identique pour les deux traitements.

Multi-injections avec l'insuline basale glargine

Dans un essai contrôlé randomisé mené auprès de 32 enfants, Doyle et ses collaborateurs [2004] relèvent une amélioration de la maîtrise glycémique chez des jeunes de 8 à 19 ans traités par pompe comparativement au groupe traité par multi-injections (glargine) (tableau 7). La durée du suivi est limitée (quatre mois), et l'amélioration du taux d'HbA1c est de 1 %. L'étude des profils glycémiques journaliers montre une

correction glycémique identique le matin, mais les glycémies préprandiales du souper sont plus élevées avec les multi-injections (glargine). Pour expliquer ce phénomène, les auteurs émettent l'hypothèse que les jeunes traités par multi-injections ne respectent pas leurs injections d'insuline avec la prise d'une collation l'après-midi. La pompe a une fonction permettant de garder en mémoire les bolus administrés (ce qui n'est pas possible avec les multi-injections) grâce à laquelle le clinicien peut renforcer l'importance des bolus précollation.

La seule autre étude (n = 80) qui a comparé la pompe et les multi-injections (glargine) avec le traitement antérieur de multi-injections (NPH) a sélectionné le groupe de patients traités par pompe pour leur forte motivation [Alemzadeh *et al.*, 2004]. La pompe a diminué significativement le taux d'HbA1c après 12 mois de suivi, alors que l'insuline glargine a amélioré le taux d'HbA1c seulement dans un sous-groupe. L'amélioration du taux d'HbA1c relevée dans cette étude est moindre que dans celle de Doyle (tableau 7).

TABLEAU 7

Efficacité du traitement par pompe à insuline comparativement aux multi-injections (glargine) : études comparatives randomisées et non randomisées réalisées auprès d'enfants

ÉTUDES	TAUX D'HBA1C (%)		
	POMPE À INSULINE	MULTI-INJECTIONS (GLARGINE)	*p**
Doyle *et al.*, 2004 ECR N = 32 Durée = 4 mois	**Avant** : 8,1 ± 1,2 **Après** : 7,2 ± 1,0 **Différence** : - 0,9 ($p < 0,02$)	**Avant** : 8,2 ± 1,1 **Après** : 8,1 ± 1,2 **Différence** : - 0,1	< 0,05
Alemzadeh *et al.*, 2004 Étude de cohorte N = 80 Durée = 12 mois	**Avant** : 8,4 ± 1,0 **Après** : 7,8 ± 0,8 **Différence** : - 0,6 ($p < 0,002$)	**Avant** : 8,5 ± 1,1 **Après** : 8,2 ± 0,9 **Différence** : - 0,3 (NS†)	Non précisé

* *p* : signification statistique de la différence entre le groupe traité par pompe et le groupe traité par multi-injections (glargine).
† NS : différence non significative.

Synthèse (enfants)

Les nouvelles études comparant la pompe aux multi-injections avec l'insuline basale NPH montrent que la pompe peut améliorer la maîtrise glycémique, mais que cette amélioration n'est pas significative. Le corpus d'études non randomisées comparant la pompe aux multi-injections (NPH) confirme que la pompe peut avoir un effet bénéfique sur la maîtrise glycémique des enfants, mais que la portée et l'ampleur de cet effet dépendent de la population à l'étude. Les études comparant la pompe aux multi-injections (glargine) font état d'une amélioration significative avec la pompe. Cela ne signifie pas que la pompe soit supérieure aux multi-injections, car seul un essai randomisé comparant les trois traitements (pompe, multi-injections avec l'insuline basale glargine et multi-injections avec l'insuline basale NPH) pourrait répondre à cette question.

5.3.2 Revues systématiques de la littérature sur la qualité de vie

Le *Diabetes Quality of Life* (DQOL) mesure les répercussions du diabète sur les sphères de la vie quotidienne. Il intègre 46 items divisés en quatre catégories (satisfaction, répercussions du diabète sur la vie quotidienne, préoccupations des diabétiques et préoccupations sociales ou professionnelles) [DCCT Research Group, 1988]. Le *Diabetes Quality of Life for Youth* (DQOLY) est une adaptation du DQOL pour les jeunes. Des indicateurs plus détaillés ont été récemment mis au point, comme l'*Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL) et le *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ) [Bradley et Speight, 2002], mais ils sont peu utilisés dans la littérature recensée.

Colquitt et ses collègues [2002] n'ont retracé qu'une seule étude [Tsui *et al.*, 2001] utilisant le DQOL, et celle-ci ne relève aucune différence significative entre les deux traitements (pompe et multi-injections). Ils ont fait une recension des indicateurs de la qualité de vie publiés ainsi que de leurs forces et de leurs faiblesses, et ont vérifié dans quelle mesure ils traduisent les préoccupations citées par les patients. Weissberg-Benchell et ses collègues [2003] ont retracé cinq études utilisant un indicateur de qualité de vie, et deux d'entre elles notent un changement significatif en faveur de la pompe, mais l'âge des patients et les indicateurs utilisés ne sont pas précisés.

5.3.2.1 Études récentes

Adultes

Depuis la revue de littérature réalisée par Colquitt et ses collègues [2002], il n'y a pas eu de nouvelles données probantes sur l'amélioration de la qualité de vie provenant d'études randomisées ou de cohorte sur la population générale des personnes atteintes du diabète de type 1. DeVries et ses collaborateurs [2002] ont relevé une amélioration significative de certains aspects de la qualité de vie (santé générale et santé mentale) chez des adultes ayant une maîtrise glycémique inadéquate de longue date en utilisant le questionnaire *Medical Outcome Study 36-item Short-Form Survey* (SF-36), qui mesure huit sphères de la qualité de vie.

Linkeshova et ses collaborateurs [2002] ont mesuré la qualité de vie à l'aide de la *Diabetes Specific Quality of Life Scale* (DSQOLS) mise au point par Bott et ses collègues [1998], qui intègre 64 items. Cette étude de série de cas sélectionnés révèle une amélioration significative des scores de la DSQOLS après le traitement par pompe.

Aucune des études comparant la pompe aux multi-injections (glargine) n'a inclus le volet de la qualité de vie.

Pour l'ensemble des personnes atteintes du diabète de type 1, il n'y a pas de données probantes provenant d'essais contrôlés randomisés ou d'études de cohorte indiquant l'effet de la pompe sur la qualité de vie. Les deux études récentes menées auprès d'adultes qui comparent la pompe aux multi-injections (NPH) chez des patients sélectionnés pour leur maîtrise glycémique inadéquate font état d'une amélioration significative de divers aspects de la qualité de vie avec la pompe.

Enfants

Quatre des cinq essais randomisés ayant examiné la qualité de vie à l'aide du DQOLY [Doyle *et al.*, 2004; Weintrob *et al.*, 2003; Wilson *et al.*, 2003; Fox *et al.*, 2002], y compris l'essai utilisant les multi-injections (glargine) comme traitement de comparaison, ne relèvent aucune différence dans la qualité de vie entre les deux traitements. Un essai réalisé auprès de jeunes de 14 à 18 ans [Cohen *et al.*, 2003a] enregistre une amélioration significative sur certains aspects de la qualité de vie. L'essai n'a retenu que trois aspects de l'indicateur DQOLY : satisfaction envers le traitement, inquiétude et répercussions de la maladie. Les auteurs indiquent une amélioration significative sur le plan de la satisfaction, les deux autres aspects donnant des résultats similaires.

Deux études de séries de cas ont mesuré la qualité de vie. L'une [Buckloh *et al.*, 2002] n'a pas observé de différence avant et après le traitement par pompe, mais l'échelle utilisée n'est pas mentionnée dans le résumé. L'autre [Shehadeh *et al.*, 2004] a utilisé une échelle modifiée du DQOL avec 19 questions classées en deux sous-catégories (répercussions sur l'enfant et répercussions sur les parents) et fait état d'une amélioration avec la pompe.

La majorité des études ne relèvent pas d'effet significatif sur la qualité de vie des enfants qui utilisent la pompe, mais un essai contrôlé randomisé indique que le traitement par pompe semble améliorer les aspects de la satisfaction envers le traitement (sous-ensemble du DQOLY).

5.3.3 Critères de sélection des patients

La littérature scientifique indique que la pompe serait plus efficace pour des patients sélectionnés. Le seul critère de sélection des patients susceptibles de bénéficier de la pompe qui soit fondé sur des données probantes est celui que DeVries et ses collaborateurs [2002] ont utilisé dans un essai contrôlé randomisé récent, d'où il ressort que le traitement par pompe entrainerait une amélioration significative de l'état des patients ayant une maîtrise glycémique inadéquate (taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %) de longue date. Le tableau C-1 de l'annexe C décrit diverses indications et divers critères de remboursement proposés par les directives du NICE [2003] et des tiers payeurs. Le tableau C-2 cite des critères de sélection de patients proposés par des auteurs d'articles de revues ou d'études cliniques récentes.

Divers critères de sélection des patients adultes susceptibles de bénéficier de la pompe sont ainsi proposés, mais ces opinions d'experts ne sont pas fondées sur des données probantes. Certains critères semblent faire consensus pour déterminer le groupe restreint et ciblé qui bénéficierait de la pompe à insuline :

- Maîtrise glycémique inadéquate malgré une tentative d'insulinothérapie intensive, si possible avec de l'insuline glargine (patient s'administrant déjà de quatre à sept injections par jour et ayant reçu un excellent enseignement de base sur l'insulinothérapie intensive par injections). Les valeurs seuils d'HbA1c à partir desquelles on pourrait recommander la pompe varient selon les auteurs et les experts et selon le groupe d'âge des patients (taux d'HbA1c entre 6,5 % et 9 %);
- Hypoglycémies graves imprévisibles à répétition (deux fois ou plus par année), nocturnes ou mal ressenties, engendrant une anxiété invalidante et affectant la qualité de vie;

- Hyperglycémies matinales (glycémie supérieure à 8 ou 9 mmol/L le matin).

Pour les enfants, les critères sont les mêmes, plus :

- Sensibilité extrême à l'insuline, soit < 20 unités d'insuline par jour.

De plus, le patient ou sa famille doit posséder les caractéristiques suivantes :

- Mesurer sa glycémie au moins quatre fois par jour;
- Être motivé et sérieux face à l'essai de la pompe;
- Ne pas entretenir de faux espoirs ou d'illusions au sujet de la pompe;
- Avoir la capacité d'apprendre à se servir de la pompe et d'adapter ses doses d'insuline;
- Avoir de la facilité à communiquer avec l'équipe de soins et une bonne observance thérapeutique.

Un outil de sélection des cas a été retracé dans la littérature, outil qui a été évalué quant à son efficacité et à son efficience. Sanfield et ses collaborateurs [2002], après avoir constaté par une recension de la littérature scientifique des 10 années précédentes que le taux d'abandon de la pompe était de plus de 50 % deux ans après son adoption, ont mis au point un outil de sélection des bons candidats à la pompe à insuline et évalué son efficacité ainsi que ses coûts. L'outil de sélection proposé est en fait une période d'essai : ils ont proposé à des patients qui voulaient améliorer leur glycémie de remplacer leur traitement actuel par la pompe. La sélection a été faite en trois visites totalisant cinq heures étalées sur deux mois, et par un essai avec une pompe perfusant une solution saline pendant trois à cinq jours. Cette démarche a permis à 35 % des 104 sujets de refuser le traitement par pompe en toute connaissance de cause. Chez les sujets qui ont continué le traitement par pompe pendant plus de deux ans, les auteurs relèvent un taux d'abandon de 3,3 % seulement, les autres candidats ayant continué avec succès le traitement intensif par pompe, à des coûts moindres que ceux que le DCCT avait indiqués.

Les divers auteurs et tiers payeurs qui utilisent des critères de sélection insistent tous sur l'importance de la compréhension du patient, mais la littérature scientifique ne propose pas d'outil de mesure ni d'indicateur de cette compréhension.

De même, les experts signalent diverses contre-indications, variant selon les milieux cliniques. Les plus fréquemment citées sont : complications diabétiques avancées (rétinopathie active nécessitant un traitement au laser; néphropathie avec taux de créatinine sérique > 150 µmol/L), fonctionnement hépatique anormal, résistance à l'insuline, abus d'alcool ou d'autres drogues, maladie cardiaque, hypertension non maîtrisée, allergie à l'insuline ou troubles psychiatriques.

6 LA PERSPECTIVE DES PATIENTS

Pour comprendre les arguments militant en faveur de l'emploi de la pompe, il est important de connaître le point de vue des adultes, mais aussi celui des parents d'enfants diabétiques qui l'utilisent ou désirent l'adopter (voir le chapitre 4 sur la méthode de recherche). Nous avons donc réalisé un sondage auquel ont répondu, sur une base volontaire, 23 adultes faisant partie d'un groupe de soutien pour patients utilisateurs de la pompe à insuline d'un centre hospitalier universitaire (Royal Victoria) de Montréal, et 11 personnes faisant partie d'un groupe de soutien de parents d'enfants utilisant la pompe (les Gluco-Maîtres) de la région de Québec. Trente-quatre personnes ont répondu à notre sondage, dont 30 utilisateurs[16] et quatre personnes qui désiraient l'utiliser. Le questionnaire est présenté à l'annexe D[17], et comprend des questions fermées et des questions ouvertes de nature qualitative.

L'échantillon étant restreint, on ne peut généraliser ces commentaires à l'ensemble des personnes atteintes du diabète de type 1 qui utilisent ou ont utilisé une pompe. Les informations sociodémographiques des personnes qui ont répondu au sondage sont présentées au tableau D-1 de l'annexe D.

6.1 AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DE LA POMPE

6.1.1 Avantages

Du côté des adultes, les participants au sondage sont très favorables à la pompe. Tous les utilisateurs veulent continuer le traitement par pompe, et trois non-utilisateurs sur quatre désirent l'adopter. Les parents d'enfants diabétiques sont hautement motivés et souhaitent à l'unanimité que leur enfant continue le traitement par pompe. Les réponses aux questions ouvertes laissent entendre que les participants connaissent bien le diabète et sa prise en charge quotidienne, et s'organisent pour y faire face.

Les principales raisons qui ont amené les patients à remplacer les multi-injections par la pompe à insuline et les améliorations notées à la suite de l'adoption de la pompe sont présentées au tableau D-2 de l'annexe D. Elles sont sensiblement les mêmes pour les adultes et les enfants. Les plus fréquentes sont :

- améliorer le taux d'HbA1c et prévenir les complications à long terme;
- réduire les problèmes d'hypoglycémies;
- maîtriser l'hyperglycémie;
- maîtriser les grandes fluctuations glycémiques;
- avoir une meilleure qualité de vie;
- jouir d'une plus grande flexibilité dans les horaires, la diète et les activités sportives.

Les autres avantages cités ponctuellement sont : la diminution des infections, la diminution du stress pour les autres membres de la famille et l'amélioration de la vie de couple, le fait que la pompe soit moins encombrante en public, au restaurant ou dans les avions, ainsi que le fait d'éviter les taches sur les vêtements dues à la prise d'insuline par injections, la diminution du recours aux services de santé et les économies que la société peut réaliser en évitant les complications à long terme.

Les citations suivantes illustrent ces aspects :

– *Vivre une vie comme une personne non diabétique. Mon HbA1c est passée de 9,71 à 7,2 % en trois ans, sans aucune complication.*

16. Chez les adultes, 60 % utilisent la pompe depuis plus d'un an, comparativement à 30 % des enfants (selon les parents).

17. Le rapport complet des résultats du sondage est publié dans un document séparé disponible sur demande.

– Dans les derniers temps, avant la thérapie intensive sous pompe, je pouvais me rendre à l'urgence de une à deux fois par semaine, en hypoglycémie sévère.

– C'est la complexité des problèmes reliés au contrôle de la glycémie qui justifie le besoin d'utiliser la pompe à insuline... [ces problèmes] provoquant une incapacité de vivre au quotidien, [je vivais] dans la peur de tomber dans un coma diabétique et de n'avoir personne qui se trouve là à ce moment précis pour venir en aide.

– I was on about 10 to 12 injections daily. It was getting to be too much and time consuming. It began interfering with my work and my life. It was like having a second full-time job.

– Après 28 ans de calvaire, je peux maintenant avoir une vie enrichissante et chaque jour, je profite de la chance que j'ai eue d'obtenir une pompe à insuline [...] maintenant, je vis et ne survis plus.

Certains avantages particuliers de la pompe pour les enfants sont signalés :

- un dosage plus précis de l'insuline, ce qui est très important chez les jeunes enfants;
- une plus grande facilité à maîtriser la glycémie lors d'infections mineures, plusieurs parents ayant signalé une diminution du nombre de séjours à l'hôpital;
- une qualité de vie améliorée, non seulement pour les enfants, mais aussi pour toute la famille;
- une plus grande autonomie de l'enfant face à sa maladie.

– Notre vie a changé au diagnostic de diabète de notre fils, mais elle a tout autant changé le jour où il a eu sa pompe ! Ses glycémies se sont beaucoup améliorées; les nuits sont stables, beaucoup moins agitées. Et que dire de la qualité de vie ! Nous avons maintenant une vie quasi normale.

6.1.2 Inconvénients

Les principaux inconvénients mentionnés sont le coût de la pompe et des fournitures ainsi que le nombre élevé de mesures de glycémie par jour. Chez les enfants, la surveillance constante de l'appareil – à cause du risque d'acidocétose – et les changements de canule constituent les autres principaux inconvénients cités. Plusieurs inconvénients ont été relevés ponctuellement : être attaché à une machine 24 heures par jour, sept jours par semaine, la non-étanchéité de la pompe lors des activités aquatiques, l'esthétique et les irritations cutanées causées par les pansements adhésifs.

Les citations suivantes illustrent ces aspects :

– Le fait de devoir effectuer beaucoup de glycémies capillaires quotidiennes (entre six et dix par jour) constitue pour moi le principal désavantage, en raison de ma profession surtout.

– Cinquante pour cent plus de travail pour les parents. Nous devons calculer chaque gramme de glucides qu'elle consomme. Nous devons faire deux, parfois trois glycémies pendant la nuit, le coût est faramineux, même avec une couverture d'assurance, ce qui est un stress supplémentaire.

6.2 INFORMATION, FORMATION ET SOUTIEN

La majorité des patients adultes ont obtenu l'information sur la pompe à insuline de leur médecin endocrinologue (52 %) et d'Internet (35 %), alors que les parents d'enfants diabétiques mentionnent comme première source d'information un groupe de soutien (45 %) ou l'équipe soignante (36 %).

Le questionnaire a exploré le temps consacré par les divers professionnels à la

formation des patients et au démarrage du traitement par pompe. Les réponses étant sujettes à interprétation par les patients, elles sont donc rapportées à titre indicatif seulement. Le tableau 8 les résume.

Il faut souligner qu'il y a une très grande variabilité dans le temps que les médecins consacrent à la formation des patients. De plus, seulement 15 % des patients déclarent avoir eu une consultation avec une diététiste lorsqu'ils ont adopté la pompe à insuline. Ce pourcentage semble très faible lorsqu'on considère l'importance des aspects nutritionnels dans la prise en charge du diabète. Aucun patient n'a déclaré avoir rencontré un pharmacien.

En règle générale, les participants au sondage trouvent qu'il n'y a pas assez de ressources pour répondre à leurs questions, évoquant entre autres le manque de formation de la plupart des médecins sur la pompe et le manque de documentation en français. Plusieurs soulignent qu'il est important que l'équipe de soins fasse un suivi intensif quotidien au démarrage du traitement. Certains mentionnent le soutien offert par la compagnie qui fabrique les pompes, et la plupart des participants, celui que leur a offert le groupe de soutien qui nous les a adressés.

TABLEAU 8

Type et durée de la formation reçue par les patients

PROFESSIONNELS	TEMPS CONSACRÉ (HEURES)	
	ADULTES	ENFANTS
Médecin	11*	20,0†
Infirmière	12	14,5
Représentant de compagnie	9‡	4,5
Infirmière privée	-	2,5
Diététiste	3	1,0

* 7 heures conjointement avec une infirmière.
† 14,5 heures conjointement avec une infirmière.
‡ 4,5 heures conjointement avec un médecin.

6.3 INCIDENTS

Les deux tiers des participants ont mentionné des incidents mineurs avec la pompe, plusieurs liés à la non-étanchéité de la pompe au contact de l'eau. Une acidocétose a été signalée. D'autres mentionnent des problèmes de respect des garanties par les compagnies. Quelques-uns ont indiqué qu'un fabricant a fait des rappels de pompes défectueuses.

6.4 CONCLUSION

De l'ensemble des réponses, il ressort que les personnes qui utilisent actuellement une pompe à insuline en tirent des bénéfices qu'elles jugent importants. Toutes s'entendent pour dire que la pompe a des répercussions importantes sur leur vie quotidienne avec le diabète, tant en leur permettant de maintenir une glycémie acceptable

et de prévenir ainsi les complications qu'en améliorant leur qualité de vie et leur bien-être. Toutefois, plusieurs caractéristiques différencient les utilisateurs de pompe qui ont participé à notre sondage de la majorité des personnes souffrant du diabète de type 1, comme l'avaient également constaté Colquitt et ses collègues [2002] dans leur propre enquête auprès des patients. En effet :

- ces patients en sont venus à utiliser la pompe après avoir eu beaucoup de difficulté à équilibrer leur diabète (biais de gravité). Ils sont donc plus susceptibles d'en bénéficier que le patient diabétique type;
- ils sont plus motivés que la moyenne et certains sont hautement organisés;
- ils utilisent la pompe avec succès et sont généralement enthousiasmés par la technologie.

Ces caractéristiques peuvent s'avérer pertinentes pour la sélection des patients qui pourraient être considérés comme candidats au traitement par pompe à insuline.

7 LA PERSPECTIVE DES PROFESSIONNELS

Cette section est consacrée à l'opinion de professionnels ayant une expérience de la pompe à insuline désignés par Diabète Québec. Des professionnels de quatre milieux de soins aux adultes (Hôtel-Dieu de Montréal, Hôpital Royal Victoria, Hôpital général juif et Hôpital Maisonneuve-Rosemont) et de trois milieux de soins pédiatriques (Hôpital Sainte-Justine, Hôpital de Montréal pour enfants et Centre hospitalier de l'Université Laval) ont été interrogés. Il s'agissait le plus souvent d'entrevues de une à deux heures avec les membres de l'équipe multidisciplinaire. Dans deux cas, l'entrevue a été faite par téléphone. Elle portait sur les opinions des professionnels quant à la sécurité et à l'efficacité de la pompe comparativement aux multi-injections. La pratique actuelle et les critères de sélection des patients, les problèmes d'organisation des services et la formation des professionnels concernés ont également été explorés. Le guide de discussion est présenté à l'annexe E.

7.1 SÉCURITÉ ET EFFICACITÉ

Tous les professionnels s'entendent pour dire que les pompes actuelles sont sécuritaires si le patient est consciencieux, sérieux, motivé, discipliné, et a reçu une formation complète. Elles sont « infiniment » plus sécuritaires qu'il y a 20 ans. Plusieurs soulignent que c'est une machine, et que toute machine est susceptible de se dérégler.

Pour les adultes, les opinions sont partagées quant à l'efficacité comparative de la pompe pour la maîtrise glycémique. Plusieurs professionnels citent la littérature scientifique, qui ne constate pas une efficacité très forte comparativement aux multi-injections. Tous parlent d'efficacité pour des patients bien choisis. L'ensemble des professionnels s'entendent pour dire que la pompe est un outil efficient pour une minorité de patients adultes. Les opinions des professionnels québécois correspondent aux conclusions de Colquitt et ses collègues [2002].

– En théorie, la pompe peut être à peine meilleure que les injections multiples, mais selon notre expérience, c'est comparable dans la vie de tous les jours, sauf dans des cas rarissimes : ce n'est pas cliniquement significatif.

Une infirmière nous dit :

– Pour les personnes qui en ont vraiment besoin, c'est une question de survie, et non pas seulement de qualité de vie.

En pédiatrie, les opinions cliniques sont plus catégoriques. Tous les cliniciens interrogés sont convaincus que la pompe offre une meilleure maîtrise glycémique aux enfants à qui ils l'ont prescrite : les écarts glycémiques sont moins prononcés et plus faciles à corriger, la pompe réduit les hyperglycémies matinales, permet de mieux ajuster le traitement lors des « petites maladies », comme la gastro-entérite, évite des visites à l'urgence et des hospitalisations, et améliore la qualité de vie des parents. On souligne que l'installation d'une pompe et le suivi sont plus difficiles avec la clientèle pédiatrique, que les parents doivent avoir une bonne compréhension des répercussions du diabète sur l'organisme, et que l'enseignement est primordial. On conclut donc que la pompe n'est pas pour tout le monde, mais seulement pour des candidats désignés.

7.2 PRATIQUE ACTUELLE

7.2.1 Sélection des patients

Les critères de sélection des patients mentionnés par les professionnels interrogés sont présentés au tableau E-1 de l'annexe E. La couverture d'une assurance privée constitue présentement le critère dominant au Québec. Le pourcentage des patients et les clientèles qui bénéficieraient de l'utilisation de la pompe, même en l'absence d'obstacle financier, varient énormément selon les milieux de pratique et la clientèle des professionnels interviewés : dans les milieux de soins aux adultes, certains y voient un avantage seulement pour des cas rarissimes, d'autres pour 5 %, 20 %, ou même 50 % de leur clientèle. Dans les milieux de soins pédiatriques, on estime qu'entre 30 et 75 % des patients bénéficieraient de la pompe. Au Canada, une étude réalisée dans une clinique pédiatrique de Toronto indique que 15 % des patients diabétiques y sont traités par pompe [Liberatore *et al.*, 2004].

De nombreux professionnels consultés soulignent que plusieurs patients à qui l'on propose d'essayer la pompe pour résoudre certaines difficultés de maîtrise glycémique refusent ce type de traitement lorsqu'on leur en explique les modalités d'utilisation et les implications. De plus, certains patients qui avaient entendu parler de la pompe comme d'un outil miraculeux reviennent sur leur intention de l'adopter lorsqu'ils sont bien informés des impératifs de ce traitement. La littérature scientifique en fait d'ailleurs état, alors qu'un certain pourcentage des sujets des essais randomisés à qui la pompe avait été attribuée aléatoirement ont refusé de l'adopter [Cohen *et al.*, 2003a; DeVries *et al.*, 2002] ou choisissent d'abandonner le traitement par pompe après la fin de l'étude [Weintrob *et al.*, 2003].

7.2.2 Formation et suivi du patient traité par pompe

Tous les milieux de soins soulignent le rôle crucial de l'alimentation et dénoncent la pénurie de diététistes.

7.2.2.1 Enseignement au patient

Chaque milieu de soins a sa façon de faire. Le médecin et l'infirmière participent généralement à la formation, de même que la diététiste à certains endroits. L'enseignement en groupe fonctionne rarement pour plus de deux patients à la fois. Le rôle des compagnies dans l'enseignement préalable à l'utilisation de la pompe est variable, et d'aucuns se demandent s'il est éthique de laisser l'enseignement aux compagnies sans contrôle de qualité et quelle est la responsabilité médicale en pareil cas. Tous les milieux de soins déplorent l'absence complète de matériel en français pour les patients.

7.2.2.2 Installation

En règle générale, l'installation se fait à la clinique externe pour les adultes, et à l'hôpital de jour pour les enfants. En pédiatrie, on souligne qu'il est important qu'un travailleur social et un psychologue évaluent la situation familiale et scolaire.

7.2.2.3 Suivi postinstallation

Les ressources en temps médical et infirmier consacrées au suivi postinstallation sont importantes. Le suivi requiert généralement un contact journalier entre le patient et l'équipe de soins. Le contact diminue progressivement et passe de quotidien à hebdomadaire après quatre à six semaines. Selon l'expérience de la plupart des milieux de soins, à la longue, les patients traités par pompe deviennent plus autonomes et peuvent ajuster eux-mêmes les doses et les bolus. Un médecin estime

que le besoin en enseignement et en soutien infirmier est de deux à trois jours par semaine environ pour 40 à 60 patients adultes.

7.3 ORGANISATION DES SERVICES

Les équipes soignantes considèrent qu'il y a des problèmes organisationnels à résoudre avant d'instaurer un programme d'accès au traitement par pompe à insuline. Un médecin spécialiste est d'avis que : « si le gouvernement se lance dans un programme d'accès aux pompes, il faudra absolument qu'il y ait un cadre : commencer par un essai, avoir des critères de réussite – pas seulement le taux d'HbA1c – et évaluer le tout, sinon cela pourrait devenir un gaspillage éhonté des fonds publics ! » Plusieurs conditions préalables doivent être respectées :

- **La disponibilité d'une équipe multidisciplinaire formée**. Les ressources actuelles étant peu disponibles, les professionnels sont enclins à proposer une concentration dans quelques centres uniquement : un ou deux à Montréal, un à Québec, un à Hull et un autre à Sherbrooke. Comme l'enseignement varie énormément d'un milieu à l'autre, il faudrait l'encadrer.
- **La sélection des patients**. Tous les milieux de soins s'entendent pour dire qu'il doit y avoir des critères précis de prescription et de couverture de la pompe, mais craignent que ces critères cliniques soient difficiles à appliquer en pratique.
- **Des modalités explicites d'accès à la pompe**, comme : la prescription spéciale restreinte, même s'il y a plus de formalités à remplir; la détermination d'un nombre précis de pompes disponibles par milieu clinique, au prorata de la population de patients; une période d'essai clinique avec prêt de pompe.
- **Un service technique complet**. À l'heure actuelle, les fabricants ont une ligne d'interurbain sans frais accessible 24 heures sur 24, en anglais seulement, pour tout ce qui touche les problèmes techniques. Le service de suivi est offert, dans le cas d'une compagnie, par des représentants qui couvrent tout le territoire du Québec.
- **L'accès équitable en région**. Pour le suivi habituel du diabète, les patients des régions devraient avoir accès à un endocrinologue sur place ou à une infirmière du centre de jour local spécialisée en diabète. Plusieurs estiment que cela peut être difficile à organiser. Un milieu de soins propose la mise sur pied d'équipes itinérantes pour garantir l'accès en région.
- **Une anticipation des répercussions sur d'autres activités du système de soins**. Dans les situations d'urgence, quand un patient traité par pompe consulte en dehors de son milieu de soins habituel, cela peut poser problème. Pour les enfants en garderie ou à l'école, les CLSC peuvent difficilement informer les autres intervenants qui supervisent l'enfant le jour, et cette tâche incombe le plus souvent aux ressources hospitalières.

7.4 FORMATION DES PROFESSIONNELS

Tous les milieux de soins s'entendent pour dire qu'il y a peu ou pas de formation sur l'utilisation de la pompe offerte aux professionnels. Il s'agit le plus souvent d'un auto-apprentissage par intérêt personnel, et le matériel didactique est uniquement disponible en anglais. Les compagnies offrent des formations de demi-journées après lesquelles elles proposent une accréditation. Toutes les infirmières que nous avons rencontrées ont suivi ces formations, mais toutes sont sceptiques quant à l'accréditation : « On ne peut devenir expert en trois heures ! » De plus, chaque compagnie

a son modèle de pompe particulier, avec ses fonctions et ses accessoires particuliers, et il est par conséquent très difficile de se tenir à jour sur tous ces modèles, qui changent régulièrement. Une infirmière mentionne : « Il faudrait une demi-journée de formation par nouveau modèle ! » Tous les milieux de soins conviennent que si un enseignement préalable à l'utilisation de la pompe doit être offert, il ne pourra l'être que par une personne ayant un volume de pratique suffisant. Cette personne pourra ainsi développer une expertise de pointe et consacrer l'effort et les compétences nécessaires à la formation continue. Une répartition de cette tâche entre tous les membres d'une équipe de soins va à l'encontre de cet impératif.

La formation des médecins pour le suivi clinique est seulement fournie dans les centres spécialisés. Plusieurs de ces milieux ont un système de garde en endocrinologie, où tous les médecins savent comment régler les problèmes d'ajustement de la dose d'insuline avec la pompe grâce à un protocole de conversion des multi-injections à des taux de base en perfusion continue.

8 ASPECTS ÉCONOMIQUES

8.1 REVUE DE LA LITTÉRATURE SCIENTIFIQUE SUR LE RAPPORT COÛT-EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR POMPE

Dans leur rapport, qui a constitué une source d'information pour les directives du *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) [2003], Colquitt et ses collaborateurs [2002] ont examiné les informations disponibles sur le rapport coût-efficacité du traitement par pompe comparativement à celui des multi-injections d'insuline et n'ont repéré aucune publication sur ce thème. Selon eux, les modèles économiques relatifs au diabète de type 1 comparent le traitement classique au traitement intensif et n'apportent donc aucun élément pertinent à l'analyse de l'efficience du traitement par pompe par rapport aux multi-injections d'insuline. Néanmoins, plusieurs groupes proposent des modèles pour l'aide à la décision clinique ou financière [Palmer *et al.*, 2004].

8.1.1 Publications récentes

Quatre études économiques comparant le traitement par pompe à insuline au traitement par multi-injections (NPH) ont été répertoriées, dont une publiée dans une revue scientifique [Scuffham et Carr, 2003], deux sous forme de résumés [Roze *et al.*, 2002; Roze et Palmer, 2002], et une sous forme d'un texte présenté dans le cadre d'un congrès en économie de la santé [De Sola-Morales *et al.*, 2004]. Les caractéristiques de ces études et leurs principaux résultats sont présentés au tableau F-1 de l'annexe F.

La modélisation de Markov sur huit années qu'ont réalisée Scuffham et Carr [2003] pour comparer les coûts et l'utilité des deux types de traitement tenait compte des hypoglycémies et des acidocétoses. Elle établit le rapport coût-utilité différentiel (Δcoût/ΔAVAQ) de la pompe à 11 461 £ (27 736 $ CA[18]) (écart-type de 3 656 £ [8 848 $ CA])[19]. Les auteurs indiquent que le traitement par pompe serait un investissement efficient s'il visait les patients qui peuvent en bénéficier le plus, c'est-à-dire ceux qui ont plus de deux crises d'hypoglycémie grave par année et qui doivent être hospitalisés au moins une fois l'an pour traiter ces hypoglycémies. Selon ces auteurs, un taux élevé de crises hypoglycémiques ne constitue cependant pas un critère suffisant pour justifier un traitement par pompe à insuline : le patient doit être apte et motivé à prendre en charge ce genre de traitement, et le risque d'abandon doit être faible. Pour réduire ce risque d'abandon, Sanfield et ses collaborateurs [2002] recommandent de cibler les personnes susceptibles de bénéficier d'un traitement par pompe et proposent un protocole de sélection à cette fin. Selon eux, il serait plus efficient d'implanter un programme structuré d'enseignement aux patients qui s'administrent des multi-injections d'insuline et de réserver la pompe uniquement à ceux qui continuent à avoir des crises d'hypoglycémie grave.

Roze et ses collègues [2002], qui considèrent toutes les complications possibles du diabète dans leur modélisation sur 50 ans, concluent que le coût additionnel par année de vie gagnée (1 348 €, soit 2 198 $ CA) se situe dans des limites acceptables[20]. Le

18. Les taux de change annuels de la Banque du Canada ont été utilisés afin d'exprimer les coûts en dollars canadiens de 2004 (1er janvier 2004 au 30 septembre 2004). Nous avons donc : 1 $ US = 1,33 $ CA, 1 € = 1,63 $ CA, 1 £ = 2,42 $ CA.

19. Selon le niveau fixé pour la volonté de payer (entre 12 000 £ [29 040 $ CA] et 15 000 £ [36 300 $ CA]), entre 70 et 80 % des cas pourraient être acceptables.

20. Les auteurs ne présentent aucune donnée chiffrée sur ce qu'ils entendent par limites acceptables.

résumé n'est cependant pas assez explicite pour permettre de se prononcer quant à la robustesse des fondements méthodologiques sur lesquels repose cette modélisation. Un résumé d'une autre étude économique réalisée par Roze et Palmer [2002] indique que les coûts supplémentaires générés par le traitement par pompe sont couverts seulement en partie par les économies réalisées grâce à la réduction des traitements de l'insuffisance rénale.

L'agence catalane d'évaluation des technologies, l'*Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques* (AATRM), publiera sous peu sa propre analyse coût-utilité. Des résultats préliminaires ont toutefois été récemment présentés à un congrès des économistes de la santé[21]. L'agence établit le rapport coût-utilité différentiel à 288 117 € (469 631 $ CA), soit bien au-delà du seuil théorique de volonté de payer de 30 000 € (48 900 $ CA) par AVAQ [De Sola-Morales *et al.*, 2004]. À la lumière de ces résultats, les auteurs suggèrent de réserver l'utilisation de la pompe exclusivement aux patients qui ne réussissent pas à maîtriser leur glycémie avec les multi-injections. Enfin, Bolli et ses collègues [2004], dans le résumé d'une étude comparant le traitement par pompe et les multi-injections avec l'insuline basale glargine, estiment que le traitement par pompe coûte quatre fois plus cher pour un effet thérapeutique égal et qu'un traitement par multi-injections avec l'insuline basale glargine est plus efficient pour des personnes souffrant du diabète de type 1. Les détails méthodologiques de l'analyse économique n'étant pas fournis, il faudra attendre la publication de l'étude pour se prononcer sur les assises et la justesse de cette conclusion.

21. 14e journées d'économie de la santé, France, mai 2004.

8.2 COÛT DIFFÉRENTIEL DU TRAITEMENT PAR POMPE

Une approche d'estimation des coûts (*cost analysis*) a été retenue pour évaluer les coûts de l'utilisation de la pompe à insuline comparativement au traitement intensif par multi-injections (les détails des coûts du traitement par pompe sont présentés aux tableaux G-1, G-2 et G-3 de l'annexe G). Des coûts différentiels ont été estimés conformément aux lignes directrices de l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS). Ces estimations se limitent toutefois aux coûts directs générés par les quatre principales composantes du traitement par pompe, soit l'acquisition de la pompe à insuline, les accessoires (réservoir ou cartouche, ensemble de perfusion, piles), la formation des utilisateurs (adultes et enfants) et les fournitures (lancettes et bandelettes pour glucomètre, bandelettes cétoniques, pansements adhésifs et tampons antiseptiques).

Dans la comparaison des deux traitements, nous n'avons pas estimé les bénéfices découlant des complications évitées puisque, selon Scuffham et Carr [2003], il est difficile de déterminer la modalité de traitement intensif la plus efficace. Le coût de l'insuline n'a pas non plus été considéré, compte tenu de la difficulté d'obtenir des données précises sur la consommation d'insuline des personnes atteintes du diabète de type 1 traitées par pompe (enfants et adultes). Ce choix s'appuie aussi sur le fait que le coût unitaire de l'insuline est peu important [Leichter, 2003] et que le rapport de Colquitt et ses collaborateurs [2002] indique que le traitement par pompe pourrait entraîner une faible réduction des doses d'insuline.

L'estimation des coûts différentiels est réalisée dans la perspective du système de santé, où certaines composantes du coût du traitement par pompe peuvent être financées par le système public ou par le secteur privé. À l'heure actuelle au Québec, les

pompes à insuline ne sont remboursées qu'en partie par certains organismes privés, alors que les accessoires comme l'insuline, les bandelettes pour glucomètre et les bandelettes cétoniques sont généralement remboursés par le système public. Au Canada, seuls les Territoires du Nord-Ouest, le Nunavut et le Yukon remboursent les pompes à insuline et les fournitures à tous les diabétiques (diabète de type 1 et 2). Les fournitures seules sont remboursées en totalité ou en partie en Nouvelle-Écosse (au cas par cas), au Nouveau-Brunswick, au Manitoba, en Saskatchewan, en Alberta et en Colombie-Britannique (selon le revenu net familial), et à l'Île-du-Prince-Édouard [Association canadienne du diabète et Diabète Québec, 2003]. En Ontario, une loi visant à accorder le remboursement de la pompe est présentement en seconde lecture à l'assemblée législative (projet de loi 55). Son adoption n'est toutefois pas imminente[22]. Le rapport de Colquitt et ses collaborateurs [2002] inclut une liste de tous les pays qui remboursent la pompe et une estimation du nombre de pompes en circulation fournie par INPUT, un groupe de pression britannique préconisant l'utilisation de la pompe.

8.2.1 Méthode d'estimation des coûts

Les estimations des coûts du traitement par pompe ne découlent pas de l'observation de l'utilisation de services par des groupes de diabétiques, mais proviennent de diverses sources d'information validées (voir la section 8.2.2). Bien que la durée de vie moyenne d'une pompe soit estimée à huit ans[23], il est généralement reconnu que les pompes sont remplacées tous les cinq ans et qu'à chaque fois, une formation est requise. Nous avons ainsi considéré que les coûts d'acquisition ou de remplacement d'une pompe et les coûts de la formation doivent être assumés tous les cinq ans, tandis que les coûts des accessoires et des fournitures doivent être assumés tous les ans.

Des coûts différentiels annuels équivalents (CDAE) par utilisateur de pompe à insuline ont été estimés, ces derniers répartissant les investissements importants que constituent la pompe et la formation sur plusieurs années tout en tenant compte du coût de renonciation (*opportunity cost*) qu'impliquent ces investissements. Le CDAE exprime ici la valeur annuelle des ressources additionnelles utilisées par un diabétique qui privilégie la pompe à insuline comme traitement (tableau 9). Une estimation du nombre potentiel d'utilisateurs au Québec a également été effectuée à partir du taux de prévalence du diabète de type 1 (cas existants) chez les adultes et les enfants atteints et de taux d'implantation de la technologie tirés des données existantes ou de guides de remboursement d'autres pays (tableaux 10 et 11). Divers scénarios ont ainsi été élaborés pour établir les déboursés requis tous les cinq ans pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe à insuline et la formation de la cohorte de cas existants (tableau 10). À partir de ces paramètres, nous avons établi les coûts différentiels annuels d'un programme de remboursement pour les personnes souffrant du diabète de type 1 théoriquement admissibles au traitement par pompe actuellement (tableau 11). Ces coûts ne tiennent donc pas compte des nouveaux patients qui pourront être traités par pompe dans le futur, faute de données fiables sur l'incidence du diabète de type 1 au Québec.

La plupart des coûts estimés sont établis à partir des prix du marché exprimés en dollars canadiens de 2004. Le coût des pompes est une moyenne arithmétique des coûts des quatre principaux modèles vendus sur le marché nord-américain, et l'estimation du coût des accessoires et des fournitures tient compte des recommandations des fabricants, des représentants de

22. Dr Leslie Levin, responsable, Secrétariat des services consultatifs médicaux (*Head, Medical Advisory Secretariat*), ministère de la Santé et des Soins de longue durée, Ontario, communication personnelle, 2004.

23. Selon les données de l'industrie, la durée de vie moyenne d'une pompe à insuline est de huit ans, mais la garantie ne couvre que les quatre premières années d'utilisation, ce qui entraîne l'achat d'une nouvelle pompe tous les cinq ans.

l'industrie et d'une infirmière spécialisée en diabète quant aux fréquences de remplacement de chaque item[24]. La fréquence d'utilisation des lancettes et des bandelettes pour glucomètre est largement supérieure à celle recommandée pour le traitement par multi-injections, surtout pendant les trois premières semaines du traitement par pompe, où l'utilisateur doit se piquer 12 fois par jour pour établir son profil glycémique[25]. L'usage des tampons antiseptiques est toutefois moindre avec le traitement par pompe (un tous les trois jours, comparativement à quatre par jour pour les multi-injections). En ce qui concerne les pansements adhésifs destinés à maintenir la canule en place, soulignons que les coûts estimés dans le cadre du présent rapport ne tiennent pas compte des coûts supplémentaires engendrés par l'utilisation de pansements hypoallergènes comme Tegaderm™ (voir la dernière note du tableau G-3, à l'annexe G).

Enfin, l'estimation du coût de la formation repose sur un scénario réaliste découlant de l'opinion de cliniciens qui offrent de la formation à des clientèles diabétiques et d'entrevues réalisées auprès de patients diabétiques traités par pompe (voir le tableau G-2, à l'annexe G). Soulignons que les coûts de formation des professionnels qui font de l'enseignement aux patients n'ont pu être estimés faute de données sur le sujet. Nous savons cependant que ce coût est directement associé aux fréquences de mise en marché des nouvelles pompes à insuline, au nombre de patients à former, au nombre de professionnels faisant partie de l'équipe de soins et au nombre d'équipes disponibles dans une région.

8.2.2 Sources d'information

Le coût des pompes a été déterminé à partir des documents promotionnels et des listes de prix des principaux fabricants de pompes en Amérique du Nord (Medtronic/Minimed, Animas et Deltec Cozmo), tout comme le coût des accessoires et des fournitures (lancettes, bandelettes, etc.). Des entrevues téléphoniques avec une infirmière (affiliée à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill) spécialisée dans l'enseignement sur le diabète et l'utilisation des pompes à insuline, ainsi que des entretiens avec des pharmaciens de la région de Montréal ont été réalisés pour valider l'ensemble des estimations obtenues. Les résultats d'un questionnaire administré en décembre 2003 à des parents d'enfants et à des adultes traités par pompe ont également été utilisés pour estimer les coûts relatifs à la formation nécessaire à l'utilisation efficace de la pompe. Le nombre de professionnels engagés dans la formation des utilisateurs de pompe ainsi que le temps qu'ils consacrent à diverses activités proviennent d'entrevues téléphoniques réalisées avec l'infirmière spécialisée en diabète. Les tarifs horaires des professionnels engagés dans ce genre de formation ont été évalués à partir des sources officielles reconnues[26].

8.2.3 Résultats

Le tableau 9 présente le coût différentiel annuel équivalent (CDAE) de chacune des composantes principales du traitement pour un utilisateur de pompe à insuline. Ce tableau présente également les fréquences auxquelles doivent être assumés les coûts

24. Le réservoir et la tubulure doivent être changés tous les six jours pour éviter la cristallisation de l'insuline, la canule tous les trois jours afin de réduire les risques d'infection, et les piles, selon leur durée de vie moyenne respective (entre trois et huit semaines).

25. Après les trois premières semaines, l'utilisateur d'une pompe doit se piquer six fois par jour, comparativement à quatre fois par jour dans le cas des multi-injections.

26. Entretien téléphonique avec une responsable de la Fédération des infirmières et infirmiers du Québec (FIIQ), 2003; consultation du document intitulé « CSN, Convention collective – nomenclature des titres d'emploi, des libellés et des échelles de salaires des syndicats affiliés à la Confédération des syndicats nationaux (CSN), Fédération de santé et services sociaux – CSN (FSSS-CSN) et Fédération des professionnels – CSN (SP-CSN), 2000-2002 », consultation des sites Internet du Conseil du trésor (2003) et d'Emploi Québec (2004).

de ces composantes. Selon ces résultats, le recours au traitement par pompe dans un contexte québécois coûte annuellement *4 756 $ CA de plus qu'un traitement par* multi-injections. Ce coût différentiel devra être assumé aussi longtemps que le patient utilisera la pompe.

TABLEAU 9

Coût différentiel annuel équivalent (CDAE) pour un utilisateur de pompe à insuline comparativement au traitement par multi-injections*

DONNÉES UTILISÉES POUR LE CALCUL DU CDAE	FRÉQUENCE	CDAE†
Description (coût moyen en $ CA)		
Pompe à insuline (6 063 $)	Tous les 5 ans	1 400 $
Accessoires (réservoir ou cartouche, ensemble de perfusion, piles) (2 384 $)	Tous les ans	2 384 $
Formation (adultes = 12 heures; enfants = 20 heures) (2 332 $)	Tous les 5 ans	539 $
Insuline (–)	Variable	Variable
Fournitures (lancettes et bandelettes pour glucomètre, bandelettes cétoniques, pansements et tampons antiseptiques)‡ (487 $)§	Tous les ans	433 $
CDAE total estimé		4 756 $

* En dollars canadiens de 2004, à partir du prix des quatre principaux modèles de pompes.
† Coût annuel calculé en fonction d'une période de cinq ans et d'un facteur d'actualisation de 0,05 (4,3295) [Drummond *et al.*, 1997, tableau 2, p. 94].
‡ Les détails du coût des fournitures sont présentés au tableau G-3 de l'annexe G.
§ Le coût est de 347 $ pour chacune des années suivantes, puisque l'utilisation de lancettes et de bandelettes pour glucomètre est moindre qu'au début du traitement.

De façon plus détaillée, mentionnons que le coût moyen d'une pompe s'élève à 6 063 $ CA, et que les accessoires génèrent des coûts annuels de 2 384 $ CA (tableau G-1, annexe G). Le temps consacré à la formation et au suivi des utilisateurs de pompe coûte en moyenne 2 332 $ CA par utilisateur, adultes et enfants confondus. Les rencontres avec l'équipe soignante, composée d'un médecin spécialiste, d'une infirmière et d'une diététiste, contribuent à ce coût, mais le temps infirmier consacré à la formation des enfants et de leurs parents prédomine (tableau G-2, annexe G). Une nouvelle formation devra être dispensée chaque fois que l'utilisateur achètera une nouvelle pompe ou lorsqu'une mise à niveau de la pompe deviendra nécessaire. Le coût différentiel moyen des fournitures utilisées dans un contexte de traitement par pompe à insuline s'élève à 487 $ CA au démarrage du traitement, puis à 347 $ CA pour chacune des années subséquentes. Dans les faits, ces coûts pourraient être beaucoup plus élevés si l'utilisateur d'une pompe recourait à un autre produit du genre Tegaderm™ et si les frais alors engagés étaient admissibles au remboursement public, ce qui n'est pas le cas actuellement[27]. Dans ce cas, le coût moyen annuel des pansements adhésifs passerait de 58 $ CA à 470 $ CA par utilisateur (ta-

27. Un remboursement peut exceptionnellement être accordé aux patients qui réussissent à bénéficier d'un statut de « patient d'exception » après des démarches légales à cette fin.

bleau G-3, annexe G). Des informations obtenues lors d'entrevues téléphoniques avec une infirmière spécialisée en diabète indiquent qu'environ 50 % des utilisateurs de pompe emploient actuellement ce genre de produit.

8.3 SCÉNARIOS POTENTIELS D'IMPLANTATION

Au Québec, on estime qu'il y aurait présentement environ 28 000 adultes, et entre 2 000 et 2 500 enfants atteints du diabète de type 1. L'estimation du nombre réel de personnes atteintes du diabète de type 1 au Québec pose des difficultés techniques, puisque les banques de données disponibles ne distinguent pas le diabète de type 1 du diabète de type 2. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) travaille actuellement à raffiner ses méthodes d'estimation de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 1, tant chez les adultes[28] que chez les enfants. Au Royaume-Uni, à partir de la revue systématique de Colquitt et ses collaborateurs [2002] et des données du groupe PUMP (*Pump Management for Professionals*), le NICE [2003] a établi les scénarios de remboursement de départ à 1 et 2 %. Un scénario impliquant un taux d'implantation de 5 % est également proposé par des intervenants français. Les tableaux 10 et 11 reprennent ces scénarios. Le tableau 10 présente les déboursés requis tous les cinq ans pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe à insuline et la formation de la cohorte des cas existants pour les trois scénarios possibles, soit un taux d'implantation de 1 et de 2 % [NICE, 2003] et de 5 % (utilisation estimée en France). Le tableau 11, quant à lui, présente les coûts annuels du remboursement du traitement par pompe à insuline pour un programme établi, selon ces divers scénarios, pour la même cohorte de cas existants.

28. Marie Émond, agente de recherche, INSPQ, communication personnelle, novembre 2004.

TABLEAU 10

Déboursés requis tous les cinq ans pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe à insuline et la formation de la cohorte des cas existants selon divers scénarios

CATÉGORIE DE PATIENTS	NOMBRE TOTAL DE PERSONNES ATTEINTES DU DIABÈTE DE TYPE 1	NOMBRE CIBLÉ DE DIABÉTIQUES			COÛT TOTAL* POUR LA COHORTE (MILLIONS $ CA)		
		SCÉNARIOS D'IMPLANTATION					
		1 %†	2 %†	5 %‡	1 %†	2 %†	5 %‡
Adultes	28 000	280	560	1400	2,4	4,7	11,8
Enfants	2 000	20	40	100	0,2	0,3	0,8
Total	**30 000**	**300**	**600**	**1500**	**2,6**	**5,0**	**12,6**

* Basé sur un coût de 8 395 $ (pompe et formation).
† NICE, 2003.
‡ Utilisation estimée en France, 18e Congrès mondial du diabète.

TABLEAU 11

Coût différentiel annuel du remboursement du traitement par pompe à insuline pour un programme établi, selon divers scénarios (cohorte des cas existants)

CATÉGORIE DE PATIENTS	NOMBRE TOTAL DE PERSONNES ATTEINTES DU DIABÈTE DE TYPE 1	NOMBRE CIBLÉ DE DIABÉTIQUES			COÛT TOTAL ANNUEL* (MILLIONS $ CA)		
		SCÉNARIOS D'IMPLANTATION					
		1 %†	2 %†	5 %‡	1 %†	2 %†	5 %‡
Adultes	28 000	280	560	1400	1,3	2,7	6,6
Enfants	2 000	20	40	100	0,1	0,2	0,5
Total	**30 000**	**300**	**600**	**1500**	**1,4**	**2,9**	**7,1**

* Basé sur le CDAE, évalué à 4 756 $ CA.
† NICE, 2003.
‡ Utilisation estimée en France, 18e Congrès mondial du diabète.

Les déboursés requis tous les cinq ans pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe et la formation varieraient ainsi entre 2,6 et 12,6 millions de dollars canadiens (valeur de 2004). Si l'on considère l'ensemble des coûts du traitement par pompe, incluant les coûts récurrents des accessoires et des fournitures dans le cadre d'un programme établi, les coûts différentiels annuels se situeraient alors entre 1,4 et 7,1 millions de dollars canadiens selon les scénarios. Ces derniers coûts devront être assumés pendant toute la période correspondant à l'espérance de vie moyenne des diabétiques ainsi traités. Ces coûts sont sous-estimés, puisqu'ils ne prennent pas en compte les nouveaux utilisateurs susceptibles d'adopter la technologie de la pompe au cours des années. Pour le Québec, un fabricant de la technologie estime à 500 le

nombre actuel d'utilisateurs de pompe[29], ce qui correspond à un taux d'implantation de près de 2 %. Selon cette estimation, les déboursés requis pour l'acquisition ou le remplacement de la pompe et la formation s'élèveraient à 5 millions de dollars canadiens, et le coût différentiel annuel du remboursement du traitement par pompe se situerait à environ 2,9 millions de dollars canadiens.

L'offre de la pompe à insuline à tous les cas existants admissibles est un choix qui entraîne un déboursé important au démarrage, qui se répétera tous les cinq ans. Cet effet particulier s'atténuera au fur et à mesure que de nouveaux patients deviendront admissibles au traitement par pompe à chaque année, sans toutefois empêcher le coût total du remboursement de croître progressivement.

29 R. Paquin, MedTronics, communication personnelle, décembre 2003.

9 ANALYSE

La revue de la littérature scientifique indique que les études sur le traitement par pompe à insuline recourent aux multi-injections avec l'insuline basale NPH ou glargine comme traitement comparatif. Soulignons que l'insuline glargine n'est apparue que récemment sur le marché mondial et n'est pas encore commercialisée au Canada. Le NICE [2003] recommande la pompe à insuline uniquement aux patients qui n'ont pas réussi à maîtriser efficacement leur glycémie après avoir été traités par multi-injections avec l'insuline basale glargine pendant six mois. Il précise toutefois que ces recommandations devront être réévaluées à la suite de la publication d'essais contrôlés randomisés utilisant les multi-injections avec l'insuline basale glargine comme traitement de comparaison à celui de la pompe à insuline. Ces recommandations reposent sur les données disponibles d'études réalisées auprès d'adultes diabétiques. Malgré l'absence d'études pédiatriques sur le sujet, le NICE suggère également d'appliquer ces recommandations aux enfants. La présente évaluation tient compte des nouvelles études publiées depuis le rapport que Colquitt et ses collègues [2002] ont réalisé pour le compte du NICE.

9.1 INNOCUITÉ

En ce qui a trait à la fréquence des hypoglycémies graves, les conclusions des études récentes recensées dans le cadre de ce rapport qui comparent le traitement par pompe aux multi-injections (NPH) pour des adultes et des enfants vont dans le même sens que celles du rapport de Colquitt et ses collègues [2002]. Tant chez les enfants que chez les adultes, les essais contrôlés randomisés ne relèvent pas de différence significative sur le plan de l'incidence des hypoglycémies graves entre les deux modes de traitement. Les études non randomisées notent cependant moins d'hypoglycémies graves chez les patients traités par la pompe, ce qui peut s'expliquer par la sélection des patients dans ce type d'étude, où le traitement par pompe est proposé aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier.

Deux études non randomisées, l'une réalisée auprès d'une clientèle adulte sélectionnée au départ [Lepore *et al.*, 2004] et l'autre auprès d'enfants [Alemzadeh *et al.*, 2004], montrent que le traitement par pompe et les multi-injections (glargine) sont plus efficaces que les multi-injections (NPH) pour diminuer l'incidence des hypoglycémies graves.

En ce qui a trait à l'incidence des acidocétoses, aucune différence significative entre le traitement par la pompe et les multi-injections (NPH) n'a été observée. Cependant, les études plus anciennes tendent à relever plus d'acidocétoses avec l'utilisation de la pompe. Quant aux essais contrôlés randomisés plus récents, la taille des échantillons est trop petite pour permettre de formuler des conclusions, que ce soit pour les adultes ou les enfants. Toutefois, la plupart des études notent un nombre absolu de crises d'acidocétose plus élevé avec la pompe qu'avec les multi-injections.

Il y a d'autres complications liées à l'utilisation de la pompe à insuline, mais elles sont mineures. En effet, il existe un risque de défectuosité technique de la pompe, mais la littérature scientifique actuelle ne permet pas d'évaluer l'ampleur des répercussions potentielles de ces défectuosités sur la santé d'un patient. C'est pour parer à cette éventualité de défaillance technique que les utilisateurs de pompe sont tenus de procéder à des mesures glycémiques quotidiennes plus fréquentes que les patients traités par multi-injections.

9.2 EFFICACITÉ

9.2.1 Adultes

La littérature scientifique nous apprend que, pour des diabétiques adultes types sélectionnés au hasard, le traitement par pompe améliore probablement davantage le taux d'HbA1c que les multi-injections (NPH). Cette amélioration est toutefois modeste (diminution moyenne de 0,51 à 0,6 %). Une seule nouvelle étude montre un effet significatif dans un sous-groupe de patients sélectionnés (avec des critères précis, dont un taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %) parce qu'ils avaient depuis longtemps de la difficulté à maîtriser leur glycémie. Dans ces cas, la pompe pourrait s'avérer plus avantageuse que le traitement par multi-injections (NPH) (diminution moyenne du taux d'HbA1c de 0,84 %) [DeVries *et al.*, 2002]. Les données disponibles actuellement ne permettent toutefois pas d'évaluer les répercussions de cette amélioration sur l'incidence des complications à long terme, surtout si l'on considère les études récentes [EDIC Research Group, 2003; Service et O'Brien, 2001], qui indiquent un taux seuil d'HbA1c de 8,5 % et une glycémie moyenne de 8,3 mmol/L comme facteurs prédictifs de la progression de la néphropathie et de la rétinopathie, respectivement. Divers scénarios de modélisation du rapport coût-efficacité ont été retracés dans la littérature, mais les limites de ces études ne permettent pas de conclure quant à l'efficience à long terme du traitement par pompe à insuline. Les études randomisées et non randomisées qui ont comparé la pompe aux multi-injections (glargine) indiquent que le traitement par pompe n'entraîne pas d'amélioration significative du taux d'HbA1c. Une étude récente estime que le coût du traitement par pompe est quatre fois plus élevé que celui du traitement par multi-injections (glargine) et conclut que l'insuline glargine est plus efficiente que la pompe dans une population non sélectionnée de diabétiques [Bolli *et al.*, 2004].

Comparativement au traitement par multi-injections (NPH), la pompe peut offrir certains avantages au chapitre de la maîtrise glycémique et de la qualité de vie, particulièrement pour des groupes ayant une maîtrise glycémique inadéquate au départ (taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %). L'effet du traitement par pompe à insuline sur la maîtrise glycémique est cependant comparable à celui du traitement par multi-injections (glargine) pour les adultes. À effet thérapeutique égal, le traitement par pompe à insuline est beaucoup plus coûteux que les multi-injections avec l'insuline basale glargine. Il semble donc que le traitement par multi-injections (glargine) soit le traitement de prédilection lorsque cette insuline sera commercialisée au Canada. Par contre, selon les patients et les cliniciens, il subsistera des personnes qui ne réussiront pas à maîtriser leur diabète de façon satisfaisante, et ce, même si elles utilisent l'insuline glargine. Le traitement par pompe pourrait alors s'avérer une option thérapeutique à envisager pour ces patients.

9.2.2 Enfants

Pour la grande majorité des enfants, la pompe à insuline n'est pas plus efficace que les multi-injections (NPH). La pompe pourrait améliorer leur maîtrise glycémique, mais cette amélioration est modeste. Pour certains groupes sélectionnés, l'ampleur de l'amélioration du taux d'HbA1c n'a pu être quantifiée par une méta-analyse, mais les études non randomisées sur diverses populations sélectionnées la situent entre 0,46 et 1,5 %. Il est difficile d'évaluer les répercussions de cette amélioration sur l'incidence des complications à long terme. Cette conclusion est la même que pour les adultes.

Les résultats d'un premier essai contrôlé randomisé pédiatrique [Doyle *et al.*, 2004] indiquent que le traitement par pompe permet une meilleure maîtrise glycémique que les multi-injections (glargine). Les multi-injections (glargine) ne seraient toutefois

pas plus efficaces que les multi-injections (NPH) pour la maîtrise glycémique. Le nombre élevé d'injections que nécessite le traitement avec l'insuline basale glargine – parce qu'il est impossible de la mélanger aux autres insulines pour une injection – se répercute sur l'observance des horaires d'injection chez les jeunes et, par conséquent, sur leur maîtrise glycémique.

À la lumière de cette information, la portée clinique des résultats de l'étude de Doyle et ses collaborateurs, selon lesquels la pompe serait supérieure aux multi-injections (glargine) pour la maîtrise glycémique mais qu'elle aurait un effet similaire sur l'incidence des hypoglycémies graves, est sujette à caution. Pour formuler des recommandations en pédiatrie, il faut évaluer les avantages propres aux traitements par pompe et par multi-injections (glargine) et les comparer aux résultats des études plus nombreuses indiquant que l'effet thérapeutique de la pompe et des multi-injections (NPH) est identique. On peut retenir que le traitement avec l'insuline glargine constitue une option pour les jeunes diabétiques ayant un problème d'hypoglycémies graves. Pour les enfants diabétiques ayant une maîtrise glycémique inadéquate, la littérature scientifique ne permet pas de formuler des critères précis de sélection de ceux qui bénéficieraient véritablement d'un traitement par pompe. Les groupes d'âge et les critères de sélection des populations étudiées dans la littérature varient énormément, et la prise en charge de la maladie diffère considérablement pour les enfants diabétiques d'âge préscolaire et les adolescents [DiMeglio *et al.*, 2004a]. Les professionnels en pédiatrie consultés estiment qu'entre 30 et 75 % de leurs patients bénéficieraient de la pompe. Ces pourcentages dépassent largement ceux retenus pour les scénarios d'implantation présentés dans ce rapport.

Les résultats des études portant sur l'amélioration de la qualité de vie des utilisateurs de pompe vont à l'encontre de ce qu'ont dit les patients qui ont répondu à notre sondage, car ces derniers éprouvaient des difficultés particulières à prendre en charge adéquatement leur diabète avant d'utiliser la pompe.

À la lumière des données disponibles, le traitement par pompe à insuline pour les enfants ne serait pas plus efficace que les multi-injections avec l'insuline basale NPH, sauf possiblement pour certains groupes sélectionnés. L'effet de l'insuline glargine sur la maîtrise glycémique est difficile à évaluer chez les enfants, et les avantages qu'elle offre aux adultes et aux enfants diffèrent, sauf peut-être son effet sur l'incidence des hypoglycémies graves. Selon les données disponibles, le traitement à privilégier pour l'ensemble des jeunes diabétiques demeure les multi-injections avec l'insuline basale NPH. Cependant, pour des patients sélectionnés, la flexibilité accrue qu'offre le traitement par pompe pourrait améliorer la maîtrise glycémique et la qualité de vie familiale.

9.3 SÉLECTION DES PATIENTS

Selon la littérature consultée, le traitement par pompe à insuline est efficace et ne comporte pas de risques supérieurs au traitement par multi-injections si des mesures de précaution sont respectées. L'avantage d'un traitement par pompe pour des patients sélectionnés est confirmé par les équipes professionnelles rencontrées aux fins du présent rapport. De même, le sondage effectué auprès de diabétiques traités par pompe révèle que ces derniers sont nombreux à souffrir d'hypoglycémies et d'hyperglycémies, et que la pompe réduit leurs symptômes et améliore leur qualité de vie. Par contre, pour les adultes comme pour les enfants, le gain d'efficacité n'est évident que pour des patients répondant à des critères précis. La plupart des critères de sélection énoncés par les spécialistes consultés dans le cadre du présent rapport recoupent ceux que mentionnent les études réalisées auprès d'adultes diabétiques. Pour la sélection des enfants, la littérature scientifique ne permet pas de proposer des critères uniformes. L'absence de données probantes favorisant le traitement par pompe comme option thérapeutique générale va à l'encontre des opinions des professionnels rencontrés, ces derniers étant plutôt en faveur du traitement par pompe pour les enfants. Le groupe de parents d'enfants diabétiques consulté est également très favorable au traitement par pompe et milite pour l'accessibilité à cette technologie. L'arrivée de l'insuline glargine sur le marché canadien devrait rendre le traitement par multi-injections encore plus attrayant pour les adultes. En ce qui concerne l'efficacité comparative de ce type de traitement pour les enfants, il faudra attendre les résultats des études à venir sur ce sujet pour se prononcer.

9.4 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Schuffham et Carr [2003] présentent des critères pour cibler les patients les plus susceptibles de bénéficier de la technologie de la pompe à insuline. Ils mentionnent, notamment, les adultes souffrant d'au moins deux crises d'hypoglycémie graves par an qui doivent être hospitalisés au moins une fois par année. Dans son étude économique, De Sola-Morales [2004] établit le rapport coût-utilité différentiel du traitement par pompe à 469 631 $ CA, soit bien au-delà du seuil théorique de volonté de payer de 48 900 $ CA par AVAQ. À l'heure actuelle au Québec, la proportion des diabétiques traités par pompe se situe autour de 2 %. Des scénarios de coûts d'implantation pour le Québec ont été élaborés selon le pourcentage théorique de patients qui pourraient bénéficier de la technologie. La difficulté à cibler, par des critères précis, le pourcentage de patients qui bénéficieraient du traitement par pompe constitue le facteur limitatif le plus important dans les scénarios d'implantation.

Le traitement intensif est reconnu comme ayant un avantage certain sur le traitement classique pour la maîtrise glycémique – exprimée par le taux d'HbA1c – et pour retarder l'apparition de certaines complications du diabète. Selon les professionnels interrogés, bon nombre des diabétiques adultes du Québec reçoivent le traitement classique. Les principales raisons avancées par ces professionnels pour expliquer cet état de fait sont que le patient et le clinicien sont satisfaits des résultats obtenus avec le traitement classique, ou encore que les ressources actuelles sont insuffisantes pour offrir la formation continue et le suivi nécessaires aux patients qui pourraient bénéficier d'un traitement intensif. Dans un

contexte de restrictions budgétaires comme celui qui caractérise le système actuel, plusieurs de ces professionnels se demandent s'il est pertinent d'investir les ressources supplémentaires qu'exige le traitement intensif par pompe à insuline pour un groupe restreint de patients au lieu d'investir pour élargir l'accès au traitement intensif par multi-injections à l'ensemble des personnes atteintes du diabète de type 1.

10 CONCLUSION

Les multi-injections avec l'insuline basale NPH sont actuellement le traitement recommandé dans les lignes directrices canadiennes de traitement du diabète [Association canadienne du diabète et Diabète Québec, 2003], et ce traitement est disponible au Québec. Pour l'ensemble des patients diabétiques adultes, la pompe peut offrir un avantage modeste pour la maîtrise glycémique (diminution moyenne du taux d'HbA1c de 0,51 %) par rapport au traitement par multi-injections (NPH), et ce, sans risques additionnels apparents. Pour l'ensemble des enfants diabétiques, la pompe ne serait pas plus avantageuse que les multi-injections avec l'insuline basale NPH.

Pour des patients adultes sélectionnés pour leur maîtrise glycémique inadéquate (taux d'HbA1c $\geq$ 8,5 %), un essai contrôlé randomisé fait état d'une plus grande amélioration (diminution moyenne du taux d'HbA1c de 0,84 %). Les études de séries de cas réalisées auprès d'enfants sélectionnés vont dans le même sens, sans toutefois que l'on puisse quantifier cette amélioration. Les preuves relatives à l'effet de l'amélioration, au mieux modeste, que pourrait offrir l'utilisation de la pompe pour la prévention des complications à long terme et la qualité de vie ne sont pas suffisantes pour permettre de donner un avis éclairé sur le rapport coût-efficacité de la pompe à insuline pour des populations cibles.

Les auteurs citent divers critères de sélection des patients adultes susceptibles de bénéficier de la pompe, mais ces opinions d'experts ne sont pas fondées sur des données probantes.

L'efficacité de la pompe est analogue à celle des multi-injections avec l'insuline basale glargine pour l'ensemble des diabétiques adultes. Comme le coût de la pompe est beaucoup plus élevé et que l'insuline glargine pourrait bientôt être commercialisée au Québec, l'intérêt du traitement par pompe pour les diabétiques adultes s'en trouve diminué. Par contre, il est possible que la pompe soit une option efficiente pour certains patients qui ne pourraient obtenir une maîtrise glycémique adéquate avec les multi-injections (glargine). Le NICE désigne par ailleurs les patients ayant des problèmes importants d'hypoglycémie ou de maîtrise glycémique nocturne (hyperglycémies matinales) comme un groupe prioritaire pour les recherches comparant les multi-injections (glargine) et la pompe [NICE, 2003]. Pour les enfants, comme l'effet potentiel de l'insuline glargine sur la maîtrise glycémique ne semble pas aussi prometteur que pour les adultes, le traitement de multi-injections (NPH) reste donc le premier choix.

11 RECOMMANDATIONS

L'AETMIS recommande que :

1) comme le spécifient les lignes directrices de pratique canadiennes, l'approche thérapeutique privilégiée du diabète de type 1, pour les adultes comme pour les enfants, repose sur un traitement intensif de multi-injections quotidiennes d'insuline;

2) le traitement par perfusion continue d'insuline par voie sous-cutanée (pompe à insuline) soit reconnu au Québec comme une modalité thérapeutique pouvant être indiquée pour un groupe restreint et ciblé de patients atteints du diabète de type 1 (divers critères de sélection fondés sur des opinions d'experts sont cités dans le rapport);

3) le ministère envisage de créer un groupe de travail multidisciplinaire (incluant Diabète Québec, les milieux cliniques et des chercheurs) ayant pour mandat :

- de dégager des critères consensuels de sélection des patients, de prescription et de suivi du traitement par pompe à insuline;
- de désigner les centres cliniques qui participeraient à l'implantation du traitement par pompe et de préciser la composition et le rôle de l'équipe professionnelle nécessaire;
- d'élaborer des outils communs de sélection des candidats, d'enseignement aux patients et de suivi;
- de surveiller l'implantation du traitement par pompe; et
- de réévaluer l'utilisation du traitement au Québec un certain temps après son introduction;

4) les critères consensuels d'utilisation de la pompe soient périodiquement révisés à la lumière des nouvelles données probantes qui suivront ce rapport, notamment des études comparant la pompe à insuline au traitement par multi-injections avec l'insuline basale glargine, puisque cette dernière pourrait être prochainement disponible au Canada (veille technologique);

5) une politique claire et cohérente sur l'usage de la pompe à insuline soit élaborée et intégrée dans le cadre d'une vision plus large de la prise en charge du diabète au Québec, qui prendrait en compte la nécessité d'augmenter la capacité du réseau de santé québécois à offrir un traitement intensif à toutes les personnes atteintes du diabète de type 1;

6) deux options de standardisation des modalités de prescription et de remboursement soient examinées :

- considérer la pompe comme un traitement d'exception, destiné à un patient d'exception, l'accès étant alors accordé par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) au cas par cas sur la base des critères établis par le groupe de travail précité et (ou) sur demande d'un médecin;
- instaurer des méthodes systématiques d'audit et de contrôle des prescriptions et de l'utilisation en fonction des critères établis, en collaboration avec les milieux cliniques concernés, possiblement par l'entremise de la création d'un registre des patients traités par pompe ou en mettant au point des outils de sélection des cas prioritaires dans le cadre d'une enveloppe budgétaire annuelle prédéfinie;

7) des services techniques complets soient assurés en français au Québec par les fabricants et les distributeurs de pompes à insuline;

8) la recherche sur les critères de sélection des patients et le rapport coût-efficacité de la pompe à insuline dans le contexte québécois soit considérée comme une avenue d'étude importante par le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

ANNEXE A : ÉTUDES SUR LA POMPE À INSULINE

TABLEAU A-1

Résumé des conclusions et recommandations de deux rapports récents d'évaluation des technologies sur la pompe à insuline

	NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE) [COLQUITT *ET AL.*, 2002]	*AGÈNCIA D'AVALUACIÓ DE TECNOLOGIA I RECERCA MÈDIQUES* (AATRM) [PONS, 2000]
Conclusions	La technologie a beaucoup évolué depuis la publication de plusieurs des études recensées. Les essais contrôlés randomisés (ECR) montrent que la pompe offre des avantages modestes mais réels. Les études observationnelles font état de meilleurs résultats, probablement parce qu'elles ont sélectionné les patients qui pourraient bénéficier le plus de l'utilisation d'une pompe. L'utilisation de la pompe devra sans doute être limitée à un certain pourcentage des patients diabétiques, mais la proportion exacte reste inconnue.	Bonne maîtrise glycémique, mais amélioration modeste par rapport aux multi-injections. La motivation des patients et leur engagement sont essentiels pour obtenir les effets métaboliques et thérapeutiques souhaités. Le soutien et la formation par des professionnels spécialisés peuvent contribuer au succès. Il n'y a pas de données probantes pour établir des critères de sélection des patients ou des indications du traitement par pompe autres que ceux du traitement intensif [1]. La pompe offre une plus grande flexibilité, mais aussi un risque plus grand de complications (hypoglycémies, acidocétoses, infections). L'efficacité de la pompe est équivalente à celle des multi-injections, mais son coût est supérieur. Le rapport coût-efficacité de la pompe est ainsi le double de celui des multi-injections.
	[NICE, 2003]	
Recommandations	La pompe devrait être une option offerte aux patients : ▪ atteints du diabète de type 1 pour qui le traitement par multi-injections d'insuline (y compris avec l'insuline glargine, le cas échéant) a échoué (voir le tableau C-1 pour les critères détaillés); et ▪ qui ont la motivation et les compétences nécessaires pour utiliser la pompe efficacement. Le traitement doit être amorcé par une équipe spécialisée, et le patient doit recevoir une formation particulière. La même recommandation s'applique aux adultes, aux enfants, aux adolescents et aux femmes enceintes. **Politique de remboursement :** Le NICE recommande le remboursement de la pompe et des fournitures dans les conditions précitées.	Revoir la question d'un point de vue social : ▪ Élargir l'accès à un traitement intensif adéquat à tous les patients atteints du diabète de type 1, et réserver l'accès à la pompe à insuline à une clientèle sélectionnée. ▪ Promouvoir la recherche afin d'établir, entre autres, l'efficacité réelle du traitement intensif par multi-injections et du traitement par pompe. ▪ Élaborer des protocoles de traitement par pompe : période d'autosurveillance intensive précédant l'utilisation de la pompe, traitement par multi-injections avant l'emploi de la pompe, période d'essai de la pompe avec location du matériel, etc. ▪ Promouvoir une politique de financement et de couverture destinée à obtenir une meilleure correction métabolique afin de réduire l'incidence et la prévalence des complications. **Politique de remboursement :** Gestion du programme par des hôpitaux accrédités avec centralisation des achats. Remboursement partiel ou total de la pompe et des fournitures.

1. Depuis la publication du rapport de l'AATRM, les indications du traitement par pompe ont changé (communication personnelle de l'auteur, août 2004).

TABLEAU A-2

Essais contrôlés randomisés auprès d'adultes

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	EFFECTIFS, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
		Pompe *versus* multi-injections (NPH)	
DeVries *et al.*, 2002 Essai randomisé en groupes parallèles	N = 79 patients ayant une maîtrise glycémique insatisfaisante (taux d'HbA1c ≥ 8,5%) Durée = 16 semaines Pompe : aspart Multi-injections : NPH et aspart	**Taux d'HbA1c** (changement observé) : Pompe : - 0,91 ± 1,28 % Multi-injections : - 0,07 ± 0,70 % Différence de 0,84 % (de -1,31 à - 0,36); $p = 0,002$ **Glycémie moyenne :** Profils glycémiques : NS **Hypoglycémies graves :** NS Pompe : 3 crises Multi-injections : 6 crises **Acidocétoses :** 1 incident dans chaque groupe **Qualité de vie (SF-36) :** pompe *vs* multi-injections Santé générale : + 5,9 *vs* - 1,2 ($p = 0,048$) Santé mentale : + 5,2 *vs* - 0,6 ($p = 0,05$)	Chez des patients ayant des antécédents de maîtrise glycémique insatisfaisante, la pompe améliore le taux d'HbA1c et certains aspects de la qualité de vie. La pompe devrait être offerte à ces patients lorsqu'il y a volonté de changement.
		Pompe *versus* multi-injections (glargine) (résumés)	
Bode *et al.*, 2003 Essai randomisé croisé	N = 100 patients traités par pompe Durée = 5 semaines Pompe : aspart Multi-injections : glargine et aspart	Taux d'**HbA1c** non mesuré **Glycémie moyenne** (AUC ≥ 80 mg/dL) mesurée par monitorage continu sur 48 heures : Pompe : 2059 ± 1310 mg/dL/h Multi-injections : 2687 ± 1734 mg/dL/h ($p < 0,01$) **Hypoglycémies graves (pendant l'étude) :** Pompe : 2 crises Multi-injections : 3 crises	Le traitement par pompe diminue plus le niveau glycémique que les multi-injections (glargine) sans augmenter le risque d'hypoglycémies.
Bolli *et al.*, 2004 Essai randomisé en groupes parallèles	N = 57 Durée = 6 mois Pompe : lispro Multi-injections : glargine et lispro	**Taux d'HbA1c** (début et fin du traitement) : Pompe : de 7,7 ± 0,7 à 7,0 ± 0,8 % Multi-injections : de 7,8 ± 0,6 à 7,2 ± 0,7 % Différence de - 0,1 % (IC 95% : de - 0,5 à 0,3) : NS **Glycémie moyenne** : Pompe : de 164 ± 41 à 146 ± 32 mg/dL Multi-injections : de 160 ± 30 à 144 ± 20 mg/dL Différence de 1 (-14, 15) mg/dL : NS **Hypoglycémies graves :** Fréquence trop faible (2 crises)	Les traitements par pompe et par multi-injections (glargine) améliorent la maîtrise glycémique de façon similaire; le traitement par multi-injections (glargine) est moins cher et présente donc un meilleur rapport coût-efficacité dans une population non sélectionnée de patients atteints du diabète de type 1.

NS : différence non significative

TABLEAU A-3

Études non randomisées auprès d'adultes

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	EFFECTIFS, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompe *versus* multi-injections (NPH) (études de cohortes)			
Hissa *et al.*, 2002 Étude de cohorte prospective	N = 29 Durée = 18 mois Pompe : lispro Multi-injections : NPH et lispro	**Taux dHbA1c** (au début et à 18 mois) : Pompe : de 8,3 ± 1,1 à 6,5 ± 0,5 % ($p < 0,001$) Multi-injections : de 7,6 ± 0,8 à 7,5 ± 0,5 % (NS) Différence entre les groupes : $p < 0,001$ **Hypoglycémies graves** : aucune **Acidocétoses** : aucune	L'insuline lispro donne une meilleure maîtrise glycémique avec la pompe qu'en multi-injections.
Résumé			
Cersosimo *et al.*, 2002 Étude de cohorte	N = 85 Durée = 24 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à 24 mois) : Pompe : de 8,0 ± 1,2 à 7,1 ± 1,1 % Multi-injections : de 8,6 ± 1,6 à 8,1 ± 1,0 % ($p < 0,05$) **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient et par an) : Pompe : 0,30 Multi-injections : 0,46 ($p < 0,05$) **Acidocétoses** : NS	Le traitement par pompe améliore les résultats cliniques de façon substantielle.

Études non randomisées auprès d'adultes (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	EFFECTIFS, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompe *versus* multi-injections (glargine) (études de cohortes)			
Garg *et al.*, 2004 Étude de cohorte rétrospective	N = 515 Durée moyenne du suivi : 11,6 mois avec la pompe; 13,1 mois avec les multi-injections (glargine) Pompe : lispro ou aspart Multi-injections : glargine et lispro ou aspart	**Taux d'HbA1c** (au début et après) : Pompe : de 7,7 ± 0,1 à 7,5 ± 0,1 % ($p < 0,001$) Multi-injections : de 8,0 ± 0,1 à 7,7 ± 0,1 % ($p < 0,001$) Différence entre les groupes : NS **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient par an) : Pompe : 0,4 ± 0,1 Multi-injections : 0,6 ± 0,1 Différence entre les groupes : NS **Acidocétoses :** 12 avec la pompe, aucune avec les multi-injections ($p < 0,01$)	Les multi-injections (glargine) donnent une aussi bonne correction métabolique que la pompe sans augmenter la fréquence des hypoglycémies graves. En se fondant sur les estimations des coûts et l'augmentation des acidocétoses avec le traitement par pompe, les auteurs recommandent d'utiliser systématiquement le traitement par multi-injections (glargine) avant de considérer le traitement par pompe.
Lepore *et al.*, 2004 Étude de cohorte prospective	N = 48 patients ayant un taux d'HbA1c ≥ 8,0 % et une maîtrise glycémique insatisfaisante Durée = 12 mois Pompe : lispro Multi-injections : glargine et lispro Compare les résultats obtenus pendant 1 an de traitement avec les multi-injections (NPH) à ceux obtenus pendant 1 an de traitement par pompe ou par multi-injections (glargine)	**Taux d'HbA1c** (moyenne et écart-type de 4 mesures pendant 1 an de traitement) : Multi-injections (NPH) : 9,0 ± 1,3 % *vs* pompe : 8,0 ± 1,0 % ($p < 0,001$) Multi-injections (NPH) : 8,6 ± 1,1 % *vs* multi-injections (glargine) : 7,9 ± 1,2 % ($p < 0,001$) Amélioration obtenue avec la pompe *vs* multi-injections (glargine) : NS Pompe : - 1,0 ± 0,8 % Multi-injections (glargine) : - 0,7 ± 0,6 % **Glycémie moyenne** Profils glycémiques : NS **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient par an) : Multi-injections (NPH) : 0,42 *vs* pompe : 0,17 ($p < 0,05$) Multi-injections (NPH) : 0,46 *vs* multi-injections (glargine) : 0,21 ($p < 0,05$) Amélioration obtenue avec la pompe *vs* multi-injections (glargine) : NS Pompe : - 0,25 ± 0,52 Multi-injections (glargine) : - 0,25 ± 0,59	La pompe et les multi-injections (glargine) améliorent la correction métabolique et réduisent les hypoglycémies chez des patients diabétiques qui ne peuvent obtenir une maîtrise glycémique satisfaisante avec les multi-injections (NPH). Les résultats indiquent que l'insuline glargine pourrait être utilisée comme insuline basale par tous les diabétiques ayant un taux d'HbA1c > 7 %.

TABLEAU A-3

Études non randomisées auprès d'adultes (suite)

Études de séries de cas avant et après le traitement par pompe			
Bruttomesso *et al.*, 2002 Série de cas rétrospective	N = 138 patients ayant une maîtrise glycémique insatisfaisante Durée moyenne du traitement par pompe = 7,4 ± 0,4 ans Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à 12 mois) : De 9,3 ± 0,2 à 7,9 ± 0,1 % ($p < 0,0001$) **Hypoglycémies graves :** De 0,31 ± 0,07/an à 0,09 ± 0,02/an ($p < 0,003$) **Acidocétoses :** De 0,41 ± 0,12/an à 0,11 ± 0,03/an ($p < 0,013$) **Infections :** 0,2 ± 0,04/patient/an **Qualité de vie** (score DQOL, échelle sur 100 points) : 73 ± 1,8 après 7 ans d'utilisation de la pompe	La pompe améliore le taux d'HbA1c, diminue les hypoglycémies graves et les acidocétoses, et permet une bonne qualité de vie.
De Borst et Berghout, 2003 Série de cas rétrospective	N = 36 patients (diabète de type 1) ayant une maîtrise glycémique insatisfaisante Durée = 3 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à 3 mois) : De 8,2 ± 1,2 à 7,3 ± 1,0 % ($p = 0,0005$)	Trois mois après le changement pour la pompe, le taux d'HbA1c était inférieur à celui obtenu au cours du traitement précédent par multi-injections, et la diminution était significative.
Garmo *et al.*, 2004 Série de cas	N = 23 Durée = 6 mois Type d'insuline : lispro	**Taux d'HbA1c** (au début et à 6 mois) : De 6,9 à 5,9 % ($p < 0,0001$)	La maîtrise glycémique, mesurée par le taux d'HbA1c, s'est améliorée de façon significative au cours des 6 premiers mois de traitement par pompe.
Hunger-Dathe *et al.*, 2003 Série de cas	N = 165 patients qui commençaient le traitement par pompe Durée = 1,03 ± 0,27 an Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à 12 mois) : De 7,9 à 7,35 % ($p < 0,0001$) **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient par an) : De 0,47 à 0,13 ($p = 0,007$) **Acidocétoses** (nombre de crises par patient par an) : De 0,067 à 0,012 ($p = 0,06$)	La pompe offre des avantages aux patients motivés, et le traitement peut être instauré dans de plus petits centres où le nombre de diabétiques justifie l'enseignement en groupe.
Linkeschova *et al.*, 2002 Étude de séries de cas pour des indications différentes : besoin de flexibilité (BF) et hypoglycémies récurrentes (HR)	N = 58 (BF) N = 42 (HR) Durée = 1,8 ± 1,2 an Type d'insuline : régulière	**Taux d'HbA1c** (au début et à 12 mois) : BF : de 7,8 ± 1,2 à 7,2 ± 0,8 % ($p < 0,05$) HR : de 7,6 ± 1,1 à 7,2 ± 1,2 % ($p < 0,05$) **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient par an) : BF : de 0,00 à 0,02 (NS) HR : de 1,67 à 0,12 ($p < 0,05$) **Acidocétoses** : NS **Qualité de vie** (DSQOLS) (avant-après) : Amélioration significative	La pompe a diminué l'incidence des hypoglycémies graves dans le groupe pour qui l'indication était les hypoglycémies récurrentes, tout en donnant une meilleure maîtrise glycémique. Elle semble aussi avoir amélioré la qualité de vie.
Rudolph et Hirsch, 2002 Série de cas rétrospective	N = 107 Durée = 36 ± 25 mois Type d'insuline : lispro dans 90 % des cas	**Taux d'HbA1c** (avant et après) : De 7,6 ± 1,5 à 7,1 ± 1,1 % ($p < 0,0001$) **Hypoglycémies graves :** Diminution de 73 % ($p = 0,0003$)	La pompe a amélioré la maîtrise glycémique et diminué les hypoglycémies graves; cette option devrait être offerte à des patients sélectionnés.

ND : données non disponibles, NS : différence non significative

TABLEAU A-4

Publications rejetées (adultes)

Armstrong et King, 2002 : résumé d'une étude sur la variation glycémique entre les multi-injections (glargine) et la pompe.

Bode *et al.*, 2002b : comparaison entre l'insuline aspart et l'insuline lispro.

Catargi *et al.*, 2001 : comparaison entre la pompe manuelle et la pompe programmable.

Harmel et Mathur, 2004 : résumé d'une étude de série de cas rétrospective ne donnant pas les valeurs glycémiques avant l'utilisation de la pompe.

Hayes et *al.*, 2003 : résumé d'une étude de cohorte de 25 patients d'une durée de suivi non indiquée.

Kamoi *et al.*, 2004 : étude sur l'effet sur la qualité de vie de l'insuline lispro comparativement à l'insuline régulière.

King et Armstrong, 2003 : lettre à l'éditeur sur l'étude d'une série de 19 cas où l'indicateur mentionné est la variation glycémique sous monitorage.

Lenhard et Maser, 2003 : résumé des résultats d'un essai de la pompe réalisé auprès de 13 patients présentant des problèmes multiples.

Mathur *et al.*, 2002 : revue rétrospective de dossiers aléatoires avec données insuffisantes.

Mathur et Harmel, 2003 : résumé d'une étude de cohorte sur l'insuline glargine, manque de données prétraitement.

Meyer *et al.*, 2002 : résumé d'une étude sur le monitorage continu de la glycémie avec une pompe externe, une pompe péritonéale et des multi-injections.

Pozzilli *et al.*, 2003 : étude randomisée sur 19 patients qui venaient de recevoir le diagnostic (même étude que le résumé publié par Manfrini en 2002).

TABLEAU A-5

Essais randomisés auprès d'enfants

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
		Pompe *versus* multi-injections (NPH)	
Cohen *et al.*, 2003a Essai randomisé croisé	N = 16 adolescents âgés de 14 à 18 ans (seulement 12 patients ont terminé l'étude) Durée = 1 an Taux d'abandon en cours d'étude = 25 % Pompe : lispro Multi-injections : NPH et régulière	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin du traitement) : NS Pompe : de 8,58 ± 0,82 à 8,15 ± 1,3 % Multi-injections : de 8,48 ± 1,4 à 8,57 ± 0,44 % **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par groupe) : Pompe : 1 Multi-injections : 4 **Acidocétoses** : 1 crise avec pompe **Qualité de vie** : Le score DQOLY (sous-échelle satisfaction) indique une amélioration significative chez les patients traités avec la pompe ($p < 0,05$); les deux autres sous-échelles (inquiétude et répercussions) montrent des résultats similaires.	La pompe est un traitement applicable, sécuritaire, et aussi efficace que les multi-injections pour les adolescents. Elle améliore aussi certains aspects de la qualité de vie.
Weintrob *et al.*, 2003 et 2004a Essai randomisé croisé	N = 23 patients âgés de 8 à 14 ans Durée = 3,5 mois pour chaque traitement : 1) Maîtrise glycémique [2003] 2) Mesure continue du taux de glucose (variation glycémique) [2004a] Pompe : lispro Multi-injections : NPH et régulière	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin du traitement) : NS Pompe : de 8,0 ± 1,1 à 8,0 ± 0,7 % Multi-injections : de 8,3 ± 0,7 à 8,1 ± 0,8 % **Glycémie moyenne** : NS Pompe : 187 (36) mg/dl. Multi-injections : 191 (45) mg/dl. **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par patient et par an) : NS Pompe : 0,13 (de 0,0 à 0,4) Multi-injections : 0,39 (de 0,0 à 0,84) **Acidocétoses** : 0 **Qualité de vie** : Résultats du DQOLY non significatifs	Le traitement intensif d'insulinothérapie, que ce soit par pompe ou par multi-injections, est également efficace pour assurer une bonne correction métabolique chez les enfants de 8 à 14 ans.

TABLEAU A-5

Essais randomisés auprès d'enfants (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompes *versus* multi-injections NPH (résumés)			
Fox *et al.*, 2002 Essai contrôlé randomisé en groupes parallèles Résultats préliminaires	N = 10 patients âgés de moins de 6 ans Durée = 6 mois Pompe comparée au traitement courant d'injections d'insuline Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à 3 mois) : NS Pompe : de 8,0 ± 0,4 à 7,57 ± 0,19 % Multi-injections : de 7,9 ± 0,6 à 7,17 ± 0,33 % **Glycémie moyenne :** NS **Hypoglycémies graves :** Pompe : 1 crise **Glycémie moyenne :** NS **Acidocétoses :** Pompe : 1 crise	La pompe semble aussi pratique et efficace que les multi-injections chez les jeunes enfants.
Wilson *et al.*, 2003 Essai contrôlé randomisé en groupes parallèles Résultats préliminaires	N = 16 patients âgés de moins de 6 ans Durée = 28 semaines (prévue pour un an) Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin du traitement) : NS Pompe : de 8,0 ± 1,1 à 7,6 ± 0,8 % Multi-injections : de 7,8 ± 1,0 à 7,6 ± 0,7 % **Glycémie moyenne :** NS **Hypoglycémies graves :** 1 crise avec pompe **Acidocétoses :** Aucune **Qualité de vie :** Résultats du DQOL non significatifs	La pompe ne semble pas avoir un effet supérieur aux multi-injections pour ce qui est de la maîtrise glycémique et de l'incidence des hypoglycémies.
Pompe *versus* multi-injections (glargine)			
Doyle *et al.*, 2004 Essai contrôlé randomisé en groupes parallèles	N = 32 patients âgés de 8 à 21 ans Durée = 4 mois Pompe : aspart Multi-injections : glargine et aspart	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin du traitement) : Pompe : de 8,1 ± 1,2 à 7,2 ± 1,0 % ($p < 0,02$) Multi-injections : de 8,2 ± 1,1 à 8,1 ± 1,2 % (NS) Différence significative entre les groupes : $p < 0,05$ **Glycémie moyenne :** Avant le déjeuner : différence non significative entre les deux groupes Toutes les autres mesures : plus basses dans le groupe traité par pompe ($p < 0,01$) **Hypoglycémies graves** (nombre de crises par groupe) : Pompe : 2 Multi-injections : 5 **Acidocétoses** (nombre de crises par groupe) : Pompe : 1 Multi-injections : 2 **Qualité de vie :** Résultats du DQOLY (n = 16; 8 patients dans chaque groupe) non significatifs, ni avant le début du traitement, ni à 16 semaines.	Les patients traités par pompe ont eu une amélioration significative de la maîtrise glycémique comparativement à ceux traités par multi-injections (glargine). Les auteurs soulignent toutefois qu'un petit nombre d'enfants ont été suivis pendant une courte période de temps.

ND : données non disponibles. NS : différence non significative.

TABLEAU A-6

Études non randomisées auprès d'enfants

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompe *versus* multi-injections (NPH) (étude de cohorte)			
Rami *et al.*, 2003 Étude de cohorte rétrospective	N = 12 patients âgés de < 3 ans Durée = 24 mois Sujets traités par pompe comparés à la cohorte des témoins qui avaient reçu le traitement classique l'année précédente Pompe : lispro Multi-injections : NPH et régulière	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin de l'étude) : NS Pompe : de 8,5 (6,8-11,3 %) à 7,3 % (6,4-8,7 %) Multi-injections : de 8,3 (8,0-10,1) à 7,0 % (5,1-10,1 %) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves** (nombre de crises pendant la durée de l'étude) : NS Pompe : 0 Injections : 3 **Acidocétoses :** 0 **Infections au point d'insertion de la canule :** 0	La pompe est sécuritaire et efficace même pour de très jeunes enfants.
Pompe *versus* multi-injections (glargine) (étude de cohorte)			
Alemzadeh *et al.*, 2004 Étude de cohorte	N = 80 patients âgés de 10,1 à 17,8 ans (pompe offerte à un groupe hautement motivé) Durée :12 mois Pompe : lispro Multi-injections : glargine et lispro	**Taux d'HbA1c** (au début et à la fin du traitement) : Pompe : de 8,4 ± 1,0 à 7,8 ± 0,8 % ($p < 0,002$) Multi-injections : de 8,5 ± 1,1 à 8,2 ± 0,9 % (NS) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** Pompe : de 20,6 à 8,2 /100 patients/an ($p < 0,05$) Multi-injections : de 18,8 à 7,5/100 patients/an ($p < 0,05$) **Acidocétoses :** Pompe : 2 (blocage de la canule) **Infections :** Pompe : 3 au point d'insertion de la canule	La pompe a amélioré significativement le taux d'HbA1c chez tous les patients. Les pourcentages de patients qui ont atteint leur objectif glycémique (taux d'HbA1c < 8,0 %) sont de 52,5 % avec la pompe, et de 47,5 % avec les muti-injections (glargine). Les deux modalités thérapeutiques sont supérieures aux multi-injections avec les insulines basales NPH et lispro.

TABLEAU A-6

Études non randomisées auprès d'enfants (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompes *versus* multi-injections (NPH) (études de séries de cas)			
Hathout *et al.*, 2003 Série de cas rétrospective	N = 39 patients âgés de 10 à 20 ans Durée = 12 mois Pompe : lispro Multi-injections avant la pompe : NPH et lispro	**Taux d'HbA1c** (avant-après pompe) (valeur moyenne et intervalle de confiance) : 3 mois avant la pompe : 8,38 % (7,94-8,81) 3 mois après la pompe : 7,55 % (7,25-7,86) Différence entre les groupes : $p < 0,0001$ À 9 et à 12 mois, la différence avant-après pompe n'est pas significative **Glycémie moyenne** (valeur moyenne et intervalle de confiance) en mg/dL : NS 12 mois avant la pompe : 184,4 (159,03-209,77) 12 mois après la pompe : 193,40 (178,40-208,40) **Hypoglycémies graves :** ND **Acidocétoses :** Fréquence diminuée chez 2 patients après utilisation de la pompe	L'effet bénéfique initial de la pompe sur le taux d'HbA1c n'est pas soutenu dans le temps.
Liberatore *et al.*, 2004 Série de cas rétrospective	N = 73 patients âgés de 2 à 17 ans (jeunes motivés à essayer la pompe) Durée = de 6 à 30 mois Pompe : lispro	**Taux d'HbA1c** (avant-après pompe à 12 mois) : 8,3 ± 1,0 *vs* 7,5 ± 1,1 % ($p < 0,00001$) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** 20 crises/100 patients/an **Acidocétoses :** 4,3 crises/100 patients/an 23 % des enfants ont eu un problème technique avec la pompe nécessitant son retour au fabricant	La pompe a amélioré le taux d'HbA1c sans augmenter les hypoglycémies ni les acidocétoses.
Litton *et al.*, 2002 Série de cas	N = 9 patients âgés de moins de 4 ans ayant une maîtrise glycémique inadéquate Durée = 12,7 mois (de 7 à 19 mois) Pompe : ND Multi-injections avant la pompe : NPH et régulière ou lispro	**Taux d'HbA1c** (avant-après) : 9,5 ± 0,4 *vs* 7,9 ± 0,3 % ($p < 0,001$) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** 0,52 ± 0,1 *vs* 0,09 ± 0,02 crise/mois ($p < 0,05$) **Acidocétoses :** NS 0,06 ± 0,03 visite à l'urgence par mois, tant avant qu'après la pompe	Le traitement par pompe peut diminuer le taux d'HbA1c et la fréquence des hypoglycémies chez des enfants d'âge préscolaire ayant une maîtrise glycémique inadéquate. Des familles hautement motivées et supervisées peuvent donner un traitement efficace et sécuritaire à des enfants sélectionnés.

Études non randomisées auprès d'enfants (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompes *versus* multi-injections (NPH) (études de séries de cas) (suite)			
Pankowska *et al.*, 2003 Série de cas	N = 40 patients âgés de moins de 10 ans Durée = 24 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (avant-après pompe à 12 mois) : de 8,27 ± 1,4 à 7,37 ± 0,86 % ($p < 0,05$) **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** : 3 crises **Acidocétoses** : 2 crises **Infections au point d'insertion de la canule** : 2	La pompe à insuline donne une bonne correction métabolique qui persiste dans le temps chez de jeunes enfants.
Plotnick *et al.*, 2003 Série de cas	N = 95 patients âgés de 4 à 18 ans Durée = 6-12 mois avant le début du traitement par pompe et jusqu'à 48 mois après (médiane 28 mois) Pompe : régulière ou lispro	**Taux d'HbA1c** (avant-après pompe à 12 mois) : 8,1 *vs* 7,7 % ($p < 0,001$) (taux ajusté par l'âge et la durée de la maladie) Le taux d'HbA1c diminue significativement à entre 3 et 6 mois de suivi (7,7 *vs* 8,2 %; $p < 0,03$), puis augmente graduellement et reste élevé après un an **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies** (taux par 1000 patients/mois, avant-après pompe) : 14,3 *vs* 6,6 (RR de 0,46; IC 95 % : de 0,21 à 1,01) **Acidocétoses** : NS **Infections au point d'insertion de la canule** : 8	La pompe à insuline est sécuritaire et efficace pour les enfants et les adolescents.
Saha *et al.*, 2002 Série de cas	N = 16 patients âgés de 1 à 16 ans sélectionnés pour hypoglycémies et maîtrise glycémique inadéquate Durée = 2,1 (0,4 à 4,2) ans Pompe : régulière	**Taux d'HbA1c** (avant-après) : NS De 9,1 ± 2,4 à 8,7 ± 1,6 % **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** : Diminution après utilisation de la pompe (8 *vs* 2) **Acidocétoses** : 1 crise avant pompe, 9 après pompe	La pompe a donné une meilleure maîtrise glycémique que le traitement classique, surtout chez les adolescents ayant une maîtrise glycémique inadéquate (HbA1c > 10 %), et a diminué les hypoglycémies nocturnes.
Sulli et Shashaj, 2003 Série de cas	N = 40 patients âgés de 4 à 25 ans sélectionnés selon certains critères Durée = 6 mois Pompe : lispro	**Taux d'HbA1c** (au début et à 6 mois) : De 9,5 ± 1,7 à 8,8 ± 1,5 % ($p < 0,05$) **Glycémie moyenne** (1 mois avant la pompe et 6 mois après) : 11,4 ± 2,1 à 9,0 ± 1,9 mmol/L ($p = 0,01$) **Hypoglycémies** (au début et à 6 mois) : De 6,5 ± 5,5 à 3,5 ± 3,0 crises/patient/mois ($p = 0,04$) **Acidocétoses** : 2 crises (0,1 crise/patient/an) **Autre** : Lipohypertrophie au point d'injection (25 % des cas)	La pompe est sécuritaire et efficace pour les enfants et les adolescents et peut améliorer la maîtrise glycémique et réduire le risque d'hypoglycémies dans un groupe sélectionné.

TABLEAU A-6

Études non randomisées auprès d'enfants (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
Pompes *versus* multi-injections (NPH) (études de séries de cas) (suite)			
Shehadeh *et al.*, 2004 Série de cas	N = 15 patients âgés de 1 à 6 ans Durée = 12 mois Pompe : aspart	**Taux d'HbA1c** (au début et à 12 mois) : De 8,82 ± 0,98 à 8,18 ± 0,90 % ($p < 0,05$) **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** : NS 0,36 crise/patient/an avant de commencer le traitement par pompe et 0,29 crise/patient/an pendant le traitement **Acidocétoses** : 0 **Qualité de vie** (DQOL modifié) (au début et à 4 mois) : 43,7 ± 8,0 *vs* 33,7 ± 7,9 ($p < 0,001$)	La pompe est une solution de rechange sécuritaire pour les très jeunes enfants et peut améliorer la qualité de vie.
Tumini *et al.*, 2002 Série de cas	N = 10 patients âgés de 14 à 21 ans Durée = 6 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** : NS Diminution de 0,2 à 0,4 % **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** : Diminution de 75 % ($p < 0,01$) **Acidocétoses** : ND	La pompe a amélioré la maîtrise glycémique de patients motivés et sélectionnés.
Willi *et al.*, 2003 Série de cas	N = 51 patients âgés de 10,7 ± 3,1 ans Durée = 12 mois Pompe : insuline rapide analogue	**Taux d'HbA1c** : De 8,4 ± 0,2 à 7,9 ± 0,1 % ($p < 0,01$) **Glycémie moyenne** : ND **Hypoglycémies graves** : ND **Acidocétoses** : ND	La pompe peut améliorer la maîtrise glycémique des enfants et réduire les hypoglycémies nocturnes. Les bénéfices sont moindres dans le groupe d'âge des préadolescents.

Études non randomisées auprès d'enfants (suite)

AUTEURS, ANNÉE, TYPE D'ÉTUDE	POPULATION À L'ÉTUDE, DURÉE, TYPE D'INSULINE	RÉSULTATS	CONCLUSION
		Résumés	
Buckloh *et al.*, 2002 Série de cas	N = 18 patients âgés de 7 à 15 ans Durée = 18 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (avant-après 18 mois) : De 8,0 à 7,54 % ($p < 0,01$) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** NS Pompe : 28,91 crises/100 patients/an Multi-injections : 28,29 crises/100 patients/an **Acidocétoses :** ND **Qualité de vie :** NS	La pompe peut améliorer la maîtrise glycémique sans augmenter le risque d'hypoglycémies ou affecter la qualité de vie.
Schiaffini, 2003 Série de cas	N = 15 patients âgés de 12,7 ± 1,8 ans Durée = 12 mois Type d'insuline : lispro ou aspart	**Taux d'HbA1c :** 9,2 ± 2,2 *vs* 7,9 ± 1 % ($p < 0,05$) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** NS **Acidocétoses :** ND	La pompe est une solution de rechange sécuritaire et efficace pour certains enfants.
Steijlen *et al.*, 2004 Série de cas rétrospective	N = 123 enfants et adolescents Durée = 6 mois Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (avant-après) : De 8,3 à 7,9 % (pas de valeur de p) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** Diminution chez 73 % des patients **Acidocétoses** De 6,92 à 2,27 crises/an	La pompe peut améliorer la maîtrise glycémique d'enfants traités dans un cabinet privé sans risque supplémentaire d'hypoglycémies ou d'acidocétoses.
Weinzimer *et al.*, 2003 Série de cas rétrospective	N = 65 patients âgés de 1,4 à 6,9 ans Durée = 2,5 ans Type d'insuline : ND	**Taux d'HbA1c** (avant-après pompe à 12 mois et jusqu'à 30 mois de suivi) : De 7,4 ± 1,0 à 6,9 ± 1,0 % ($p < 0,001$) **Glycémie moyenne :** ND **Hypoglycémies graves :** De 78 à 37 crises/100 patients/an ($p < 0,001$) **Acidocétoses :** 4 crises/100/patients/an avec la pompe au cours des 2,5 années de suivi	La pompe est un outil efficace dont l'effet sur la maîtrise glycémique perdure jusqu'à un an. La pompe pourrait être meilleure que les multi-injections pour réduire le risque d'hypoglycémies graves dans ce groupe d'âge.

ND : données non disponibles; NS : différence non significative; RR : risque relatif.

TABLEAU A-7

Publications rejetées (enfants)

Burdick *et al.*, 2004 : répercussions de l'oubli d'un bolus préprandial sur le taux d'HbA1c chez les utilisateurs de pompe.

Heptulla *et al.*, 2004 : monitorage continu de la glycémie d'utilisateurs de pompe.

Hofer et Steichen, 2003 : étude de série de cas (7 adolescents). Aucune donnée sur le taux moyen d'HbA1c.

Humphrey *et al.*, 2004 : résumé d'une étude sur l'utilité d'une période de transition de 6 mois avec un traitement par multi-injections avant le traitement par pompe pour des enfants recevant un traitement classique.

Pinsker *et al.*, 2003 (résumé) : les résultats sur les taux d'HbA1c sont fournis uniquement sous forme de différence entre les deux groupes. Les taux absolus d'HbA1c ne sont pas donnés.

Pozzilli *et al.*, 2003 : étude randomisée sur 19 patients qui venaient de recevoir le diagnostic (même étude que le résumé publié par Manfrini en 2002).

Quinn *et al.*, 2003 (résumé) : cas nouvellement diagnostiqués surtout, et petit sous-groupe de sujets passant des multi-injections à la pompe.

Ramchandani, 2003 : résumé sur des cas nouvellement diagnostiqués.

Razeghi *et al.*, 2002 : moins de cinq patients.

Schiaffini *et al.*, 2002 : résumé d'une étude comparant l'insuline lispro avec l'insuline aspart.

TABLEAU A-8

Méta-analyses et rapports d'évaluation sur l'efficacité de la pompe comparativement au traitement *par multi-injections* d'insuline

	MÉTHODE	RÉSULTATS	CONCLUSIONS
Colquitt *et al.*, 2002	**Recherche documentaire :** Voir l'annexe B. **Critères de sélection :** ECR comparant la pompe à insuline aux multi-injections **Critères d'exclusion :** Comparaison avec le traitement classique, diagnostic récent, pompes sous-cutanées, suivi très court et patients hospitalisés **Indicateurs de résultats :** Taux d'HbA1c Dose totale d'insuline Hypoglycémies graves Préférences des patients Coûts	20 études Aucun ECR auprès d'enfants N = 259 (adultes) **Diminution du taux d'HbA1c :** NS Court terme : - 0,64 (IC 95 % : de - 1,28 à 0,01) Long terme : - 0,61 (IC 95 % : de - 1,29 à 0,07) **Dose totale d'insuline :** - 11,9 unités d'insuline (IC 95 % : de - 18,16 à - 5,63)	La technologie de la pompe à insuline s'est considérablement améliorée depuis les premières études, et les pompes sont plus petites et plus fiables. Les ECR montrent que la pompe a des effets modestes. Les études observationnelles indiquent plus d'avantages, probablement parce que les patients sont sélectionnés en fonction de problèmes particuliers et leur état est par conséquent plus susceptible de s'améliorer. L'utilisation de la pompe devra sans doute être limitée à un certain pourcentage des patients atteints du diabète de type 1, mais la proportion exacte reste inconnue.
Pickup *et al.*, 2002	**Recherche documentaire :** MEDLINE (1975-2000); Embase (1980-2000); registre Cochrane d'ECR; matériel de compagnies et Web **Critères de sélection :** Suivi > 2 sem. (de 2,5 à 24 mois) **Critères d'exclusion :** Études sur les stylos injecteurs d'insuline, patients qui venaient de recevoir le diagnostic et femmes enceintes **Indicateurs de résultats :** Glycémie moyenne Taux d'HbA1c Dose totale d'insuline **Contrôle de biais :** Biais de publication évalué	12 essais contrôlés randomisés, dont 11 essais croisés N = 600 (301 traités par pompe, et 299 traités par multi-injections) Les essais combinés par méta-analyse qui indiquent les résultats sur les taux d'HbA1c et sur la dose totale d'insuline sont hétérogènes. Les essais sur la glycémie sont homogènes. Les essais d'une durée plus longue ont tendance à montrer une plus grande différence dans la maîtrise glycémique. **Différence moyenne standardisée de la glycémie :** 0,56 (IC 95 % : de 0,35 à 0,77), équivalant à 1,06 mmol/L en unités absolues **Diminution du taux d'HbA1c :** 0,44 (IC 95 % : de 0,20 à 0,69), équivalant à une différence de 0,51 % en unités absolues **Variation de la glycémie :** Significativement plus élevée dans le groupe traité par multi-injections **Dose totale d'insuline :** Réduction moyenne de 14 % avec la pompe (différence de dose totale d'insuline de 0,58 (IC 95 % : de 0,34 à 0,83) équivalant à 7,8 unités d'insuline par jour	La pompe est une forme efficace de traitement intensif. La différence dans l'amélioration de la maîtrise glycémique est petite, mais significative. La pompe devrait être réservée aux patients ayant des problèmes particuliers comme des hypoglycémies imprévisibles ou des hyperglycémies matinales marquées malgré des tentatives d'amélioration avec un traitement intensif par multi-injections.

ECR : essai contrôlé randomisé; IC : intervalle de confiance; NS : différence non significative.

ANNEXE B : STRATÉGIE DE RECHERCHE

SOURCES D'INFORMATION ET BANQUES DE DONNÉES INTERROGÉES SUR LES POMPES À INSULINE

Les recherches ont été exécutées en septembre 2003 et mises à jour en juin 2004, et couvraient pour la plupart la période allant de 2001 à 2004.

SOURCES D'INFORMATION ET BANQUES INTERROGÉES	TERMES UTILISÉS
NLM Gateway, incluant : **NLM Locator plus, PubMed, Meetings Abstracts, Clinical Trials**	Insulin pump* OR csii OR insulin infusion
CINAHL	(Insulin NEAR pump*) OR csii OR (insulin NEAR infusion)
COCHRANE Library, incluant : **DARE, HTA, NHS EED**	(Insulin NEAR pump*) OR csii OR (insulin NEAR infusion)
Dissertation Abstract, EconoLit, Science Citation Index, Current Contents (Clinical Medicine)	insulin(w)pump* OR csii OR insulin(w)infusion
Web of science & Biosis	(Insulin pump* OR csii OR insulin infusion) AND random*
MEDLINE, Embase et **Pascal**	insulin(3n)pump? OR (pump?(w)therapy and diabet?) OR csii OR ((subcutaneous OR continuous)(w)insulin(w)infusion) OR (external(w)pump(2n) (diabet? OR insulin))
Catalogues de diverses **bibliothèques** en Australie, au Canada, aux États-Unis et en Europe **Recherche** dans le **Web** à l'aide de plusieurs moteurs de recherche : Google, AltaVista, Fast, HotBot, Teoma, Francité, Nomade, Voilà, etc.	Insulin pump, insulin pumps, csii, insulin infusion, pompe insuline, insuline infusion, infusion diabetes, infusion diabete
Banques canadiennes (**Santé Canada**) et américaines (**FDA**) sur l'approbation des appareils médicaux ou les rapports d'incidents déclarés à la suite de l'utilisation de ces appareils	

ANNEXE C : EXEMPLES DE CRITÈRES DE REMBOURSEMENT DES POMPES ET DE SÉLECTION DES PATIENTS

TABLEAU C-1

Exemples d'indications et de critères de remboursement

NICE, 2003

Patients atteints du diabète de type 1 pour qui le traitement par multi-injections d'insuline (y compris avec l'insuline glargine, le cas échéant) a échoué. L'échec du traitement par multi-injections se définit comme suit :

Impossibilité de maintenir un taux d'HbA1c ≤ 7,5 % (ou ≤ 6,5 % en présence de micro-albuminurie ou d'autres symptômes indésirables du syndrome métabolique) sans encourir des hypoglycémies invalidantes (hypoglycémies répétées et imprévisibles nécessitant une assistance extérieure) entraînant une appréhension constante des récurrences qui affecte considérablement la qualité de vie, et ce, malgré une autoprise en charge optimale du diabète.

Patients ayant la motivation et les compétences nécessaires pour utiliser la pompe efficacement.

Centers for Medicare & Medicaid Services, 2000

Les pompes pourront être remboursées (en vigueur pour les services offerts à partir du 1er avril 2000) aux patients :

- ayant terminé un programme de formation complet;
- qui s'administrent des multi-injections (au moins trois par jour) depuis six mois ou plus;
- qui ont dû ajuster souvent leurs doses d'insuline au moins six mois avant de commencer le traitement par pompe;
- chez qui on peut confirmer qu'ils ont mesuré leur glycémie en moyenne quatre fois par jour dans les deux derniers mois;
- qui répondent à l'un ou plusieurs des critères suivants pendant qu'ils sont traités par multi-injections quotidiennes d'insuline :
  - taux d'HbA1c > 7 %;
  - antécédents d'hypoglycémies récurrentes;
  - larges fluctuations préprandiales dans la glycémie;
  - hyperglycémies matinales avec glycémie à jeun souvent supérieure à 200 mg/dL;
  - antécédents de grande labilité glycémique;

OU aux patients ayant utilisé la pompe avant de s'inscrire à *Medicare*, chez qui on peut confirmer qu'ils ont mesuré leur glycémie en moyenne quatre fois par jour avant leur inscription au programme.

Note : le diabète doit être confirmé par un taux de C-peptide à jeun ≤ 100 % à la limite inférieure de la normale définie par la méthode de mesure du laboratoire.

Office of Medicaid Management, 2001

- Maîtrise glycémique insatisfaisante
- Hypoglycémies fréquentes
- Hyperglycémies matinales (*dawn phenomenon*) ou effet Somogyi
- Patients sportifs ou actifs
- Mode de vie exigeant
- Quarts de travail variables
- Planification d'une grossesse
- Complications telles que la gastroparésie
- Patients motivés à atteindre une meilleure maîtrise glycémique, prêts à poursuivre un traitement antidiabétique (c'est-à-dire mesure de glycémie quatre fois par jour) et un plan de repas, et assidus à leurs consultations de suivi

TABLEAU C-2

Exemples de critères de sélection des patients

ADULTES

Bode *et al.*, 2002a

- Maîtrise glycémique inadéquate (taux d'HbA1c > 7 %)
- Hyperglycémie matinale, avec glycémie > 8-9 mmol/L
- Variations marquées de la glycémie
- Antécédents d'hypoglycémie mal ressentie ou d'hypoglycémies nécessitant une assistance immédiate
- Horaires de vie très variables
- Grossesse ou femme désireuse d'amorcer une grossesse
- Sensibilité extrême à l'insuline (< 20 U par jour)

Pickup *et al.*, 2002; Pickup et Keen, 2002

La pompe est recommandée lorsque, malgré une thérapie de multi-injections optimale :

- la maîtrise glycémique est insatisfaisante;
- le patient a des hypoglycémies imprévisibles;
- le patient a des hyperglycémies matinales marquées;
- le patient a de grandes variations glycémiques ou un mode de vie imprévisible;
- la patiente est enceinte et a une maîtrise glycémique insatisfaisante.

ENFANTS

Cogen *et al.*, 2002

- Âgé d'au moins 10 ans
- Expérience de trois à six mois d'au moins trois injections quotidiennes
- Expérience de trois à six mois de mesure des profils glycémiques quotidiens (4 par jour)
- Capacité de se donner des injections abdominales (n'a pas peur des aiguilles)
- Capacité de faire de petits ajustements des doses d'insuline entre les consultations
- Preuve de contact avec l'équipe spécialisée en diabète lors de situations d'urgence
- Couverture par une assurance
- Aspect psychosocial :
  - consultation en psychologie pour confirmer la capacité et la motivation
  - enfant ou adolescent capable d'assumer la prise en charge du diabète de façon autonome
- Consultation en diététique
- Expérience de 3 à 6 mois dans le calcul des hydrates de carbone

Litton *et al.*, 2002

Enfants d'âge préscolaire souffrant du diabète depuis au moins six mois qui présentent un ou plusieurs des problèmes suivants pendant le traitement par multi-injections :

- Taux d'HbA1c > 9 %, qui reste élevé malgré des ajustements fréquents des doses d'insuline
- Hypoglycémies modérées ou graves, fréquentes et récurrentes
- Glycémie très variable et imprévisible qui ne se stabilise pas avec l'ajustement des doses d'insuline
- Acidocétoses récurrentes ou hyperglycémies graves non liées à une mauvaise observance thérapeutique

TABLEAU C-2

Exemples de critères de sélection des patients (suite)

ENFANTS (suite)

Sulli et Shashaj, 2003

Diabète instable

Taux d'HbA1c élevé

Hypoglycémies récurrentes

Hyperglycémies matinales

Complications microvasculaires précoces

Difficulté à faire concorder ses injections avec les repas à cause d'horaires de repas irréguliers

Tamborlane *et al.*, 2003

Raisons possibles d'adopter le traitement par pompe :

- Jeune enfant ou bambin
- Enfant d'âge scolaire qui veut essayer la pompe
- Variations imprévisibles et importantes de la glycémie
- Hypoglycémies nocturnes
- Besoin d'une flexibilité accrue pour les activités sportives ou à cause d'horaires de repas irréguliers

Critères d'admissibilité au traitement par pompe :

- Capacité de mesurer quatre glycémies par jour
- Motivation à entreprendre un traitement intensif
- Famille ayant des connaissances sur le diabète et offrant du soutien
- Présence assidue aux consultations de suivi
- Pas d'attentes irréalistes
- Capacité de calculer les hydrates de carbone
- Compréhension de l'autoprise en charge du diabète
- Incapacité d'obtenir un équilibre adéquat du diabète avec les multi-injections (taux d'HbA1c < 9 %)

ANNEXE D : PERSPECTIVE DES PATIENTS

QUESTIONNAIRE AUX PATIENTS

Montréal, le 18 décembre 2003

Madame,
Monsieur,

Je vous remercie d'avoir accepté l'invitation de l'Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé (AETMIS) à partager votre expérience avec la pompe à insuline (pour ceux qui l'utilisent) ou votre opinion la concernant (non-utilisateurs), en répondant au questionnaire ci-joint. L'AETMIS (www.aetmis.gouv.qc.ca) est un organisme indépendant relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec. Sa mission est de conseiller le ministre et d'appuyer, au moyen de l'évaluation, les décideurs du milieu québécois de la santé. Ses évaluations portent sur l'introduction, l'acquisition et l'utilisation de technologies de la santé, ainsi que sur les modalités de dispensation et d'organisation des services.

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'AETMIS pour préparer un rapport d'évaluation sur la pompe à insuline. Ce rapport sera disponible au printemps 2004. Les éléments d'analyse du rapport couvriront la sécurité de la pompe à insuline, son efficacité et son efficience (en comparaison avec le traitement par multi-injections d'insuline) et la perspective des patients et des professionnels.

Vos réponses au questionnaire serviront à décrire la perspective des patients québécois, pour enrichir le rapport d'évaluation sur la pompe à insuline. Pour des fins de suivi ou pour vous demander des informations supplémentaires, s'il y a lieu, votre nom serait utile, mais il n'est pas obligatoire. Dans tous les cas, le traitement des informations assurera votre anonymat.

Le questionnaire complété peut m'être retourné par courriel ou par facsimilé. Malheureusement, le questionnaire est disponible seulement en version française.

Merci de votre collaboration,

Dre Brigitte Côté
Tél :(514) 864-1037
Fax : (514) 873-1369
Courriel brigitte.cote@ aetmis.gouv.qc.ca

1) Nom du répondant (facultatif) :

2) Êtes-vous ☐ patient diabétique
☐ parent d'enfant diabétique
☐ autres* (précisez) :

3) Âge actuel (du patient diabétique) : ans Sexe F ☐ M ☐

4) Âge au diagnostic de la maladie : ans

5) Type de traitement **actuel** :
- ☐ Pompe à insuline
- ☐ Injections d'insuline, combien par jour :

si injections, combien par jour :

6) Depuis quand êtes vous sur le traitement actuel :
☐ moins d'un an
ans

7) **Dans le mois précédent le traitement actuel**, quel traitement aviez-vous :
- ☐ Aucun
- ☐ Pompe à insuline
- ☐ Injections d'insuline

si injections, combien par jour :

Si vous avez actuellement une pompe à insuline, passez à la question 8)
Si vous n'utilisez pas la pompe actuellement, passez à la question 15)

8) Quelle est **la raison principale** ayant motivé votre changement à ce traitement (**pompe à insuline**) :
- ☐ Améliorer l'hémoglobine glyquée (taux de sucre dans le sang)
- ☐ Hypoglycémies sévères nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hypoglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hyperglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies matinales
- ☐ Aspects psychologiques
- ☐ Désir de flexibilité des activités sportives
- ☐ Désir de flexibilité de la diète
- ☐ Désir de flexibilité des horaires
- ☐ Autre raison (l'inscrire SVP) :

Commentaires sur la raison principale (optionnel) :

*Le présent questionnaire ne s'adresse qu'aux patients diabétiques ou aux parents d'enfants diabétiques.

9) Quelle est **la deuxième raison principale** ayant motivé votre changement à ce traitement :

- ☐ Aucune autre raison que la raison principale

- ☐ Améliorer l'hémoglobine glyquée (taux de sucre dans le sang)
- ☐ Hypoglycémies sévères nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hypoglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hyperglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies matinales
- ☐ Aspects psychologiques
- ☐ Désir de flexibilité des activités sportives
- ☐ Désir de flexibilité de la diète
- ☐ Désir de flexibilité des horaires
- ☐ Autre raison (l'inscrire SVP) :

Commentaires sur la deuxième raison principale (optionnel) :

10) Parmi les aspects suivants, lesquels selon vous ont été améliorés par l'utilisation de la pompe à insuline :

- ☐ L'hémoglobine glyquée (taux de sucre dans le sang)
- ☐ Hypoglycémies sévères nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hypoglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies nécessitant le recours aux services de santé
- ☐ Hyperglycémies symptomatiques
- ☐ Hyperglycémies matinales
- ☐ Aspects psychologiques
- ☐ Désir de flexibilité des activités sportives
- ☐ Désir de flexibilité de la diète
- ☐ Désir de flexibilité des horaires
- ☐ Autre aspect (l'inscrire SVP) :

11) Êtes vous couvert par une assurance médicale privée pour la pompe

- ☐ oui
- ☐ non

si oui :

Quel est le pourcentage de couverture ?

pour la pompe :

pour les fournitures :

Y a-t-il des limites pour les réclamations auprès de votre assureur :

- ☐ oui
- ☐ non

si oui, quelles sont-elles :

12) Quels sont les avantages selon vous du traitement par pompe :

13) Quels sont les désavantages selon vous du traitement par pompe :

14) Avez vous vécu un incident en lien avec votre pompe (technique ou autre) ?

15) Avez-vous l'intention de continuer le traitement sous pompe ?

☐ oui

☐ non si non, pourquoi?

À répondre seulement si vous ne portez pas de pompe actuellement

16) Avez-vous déjà porté une pompe ?

☐ Oui (si oui, passez à la question 18)
☐ Non (si non, passez à la question 17)

17) Désirez vous adopter le traitement par pompe?

☐ non
☐ oui

si oui, quel est le principal obstacle à l'adoption de la pompe ?

Passez à la question 21

18) Si oui, quelle est la raison principale ayant motivé à délaisser le traitement par pompe ?

19) Quels sont les avantages selon vous du traitement par pompe :

20) Quels sont les désavantages selon vous du traitement par pompe :

Pour tous les répondants :

21) À quel centre hospitalier êtes-vous suivi actuellement :

22) Quelle a été votre première source d'information sur la pompe à insuline :

☐ votre médecin de famille
☐ votre médecin endocrinologue
☐ un autre membre de l'équipe professionnelle soignante

si oui, précisez :

☐ l'internet
☐ des livres ou revues
☐ une autre personne diabétique
☐ un groupe communautaire de soutien
☐ mon entourage
☐ autre source : (l'inscrire SVP) :

23) Quelle formation à l'utilisation de la pompe vous a été offerte ?

Veuillez décrire chaque personne-ressource (médecin, infirmière, représentant, etc.) combien de temps en tout et dans quel lieu.

Par exemple :
Personne-ressource : **l'infirmière**
Nombre de sessions : **3 sessions**
Durée moyenne: **1 heure**
Lieu : **clinique externe**

☐ Je n'ai pas été formé **Passez à la question 24**
☐ Je ne suis pas utilisateur **Passez à la question 25**

Personne-ressource :

Nombre de sessions :

Durée moyenne :

Lieu :

Personne-ressource :

Nombre de sessions :

Durée moyenne :

Lieu :

Personne-ressource :

Nombre de sessions :

Durée moyenne :

Lieu :

Personne-ressource :

Nombre de sessions :

Durée moyenne :

Lieu :

24) Avez-vous accès à du soutien additionnel ?

☐ Ouisi oui, ☐ famille
☐ amis
☐ groupe d'entraide
☐ autres :

☐ Non

25) Autres commentaires ou témoignages (optionnel)
(Cette section permet le recueil d'information qualitative qui n'aurait pas été capturée par les questions plus haut) :

26) Cochez l'expression qui représente le mieux votre scolarité (optionnel) :

- ☐ Primaire complété
- ☐ Secondaire complété
- ☐ Collégial complété
- ☐ Degré universitaire complété (premier cycle)
- ☐ Études universitaires de deuxième cycle complétées

27) Quel a été votre revenu annuel familial en 2002 (optionnel) :

- ☐ moins de 20 000 $
- ☐ 20 à 40 000 $
- ☐ 40 à 60 000 $
- ☐ 60 à 80 000 $
- ☐ 80 à 100 000 $
- ☐ 100 000 $ et plus

MERCI de votre participation

TABLEAU D-1

Données sociodémographiques des personnes ayant répondu au sondage

DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES	ADULTES	PARENTS D'ENFANTS DIABÉTIQUES
Nombre	23	11
Âge moyen du diabétique	36 ans (17-56)	7 ans (4-12)
Durée moyenne du diabète	20 ans (1-30)	3 ans (1-8)
Utilisation de la pompe depuis plus d'un an	60 %	30 %
Scolarité collégiale terminée	9/21 (42,9 %)	4/11 (36,4 %)
Scolarité universitaire terminée	9/21 (42,9 %)	7/11 (63,7 %)
Revenu annuel moyen	52,6 % ≥ 60 000 $	80 % ≥ 60 000 $
Assurances privées couvrant la pompe et les fournitures	95 %	100 %

TABLEAU D-2

Raisons motivant l'adoption de la pompe et améliorations notées par les patients

COMMENTAIRES	ADULTES (N = 20)		PARENTS D'ENFANTS DIABÉTIQUES (N = 10)	
	RAISONS CITÉES	AMÉLIORATIONS NOTÉES	RAISONS CITÉES	AMÉLIORATIONS NOTÉES
Amélioration du taux d'HbA1c	12	16	10	7
Hypoglycémies graves nécessitant le recours aux services de santé	7	7	1	3
Hypoglycémies symptomatiques	5	10	4	6
Hyperglycémies nécessitant le recours aux services de santé	1	6	-	2
Hyperglycémies symptomatiques	2	12	4	6
Hyperglycémies matinales	7	15	1	6
Aspects psychologiques	4	13	4	9
Désir de flexibilité pour les activités sportives	3	10	3	6
Désir de flexibilité de la diète	2	11	4	9
Désir de flexibilité des horaires	6	12	3	9
Autres	8*	12†	4*	5†

* Les autres raisons mentionnées pour l'adoption de la pompe sont : hypoglycémies très fréquentes et asymptomatiques, variations des glycémies, taux de créatinine élevé, projet de recherche (suggestion de l'endocrinologue), problèmes aux points d'injection, planification d'une grossesse, difficulté à ajuster la dose d'insuline.

† Les autres améliorations notées sont : diminution des infections, diminution du stress des membres de la famille, disparition des angoisses liées à une mauvaise maîtrise de la maladie.

ANNEXE E : PERSPECTIVE DES PROFESSIONNELS

GUIDE DE DISCUSSION AVEC LES PROFESSIONNELS

Bonjour, la présente rencontre a pour but de connaître votre perception sur l'usage de la pompe à insuline dans une clientèle adulte (ou pédiatrique), pour mieux comprendre le contexte québécois des soins aux diabétiques de type 1 et alimenter le rapport bref d'évaluation de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

L'AETMIS est un organisme indépendant relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec. Sa mission est de conseiller le ministre et d'appuyer, au moyen de l'évaluation, les décideurs du milieu québécois de la santé. Ses évaluations portent sur l'introduction, l'acquisition et l'utilisation de technologies de la santé, ainsi que sur les modalités de dispensation et d'organisation des services.

Vous avez reçu du matériel préparatoire à la rencontre, concernant certains éléments de la littérature médicale et de la perspective du patient. Ce matériel servira de point de départ à la discussion.

Les questions à l'ordre du jour sont :

1) Le traitement par pompe à insuline est-il sécuritaire, efficace, efficient en comparaison avec les multiples injections journalières, chez les adultes (ou chez les enfants) ?

2) Quels sont selon vous les avantages comparatifs ou les inconvénients pour vos patients ?

3) Quelle est votre vision de l'utilisation clinique de la pompe dans votre clientèle de patients ? Ceci comprend les critères cliniques, les impératifs de formation, les aspects administratifs et finalement les défis d'organisation des services.

4) Considérant les ressources humaines disponibles, selon vous au Québec en diabète de type 1, quelle est votre vision de la meilleure utilisation de ces ressources ?

MERCI de votre participation

DATE :_____MILIEU :_____

Décrivez l'équipe qui travaille avec les diabétiques de type 1.
À combien de patients environ estimez vous votre clientèle de la clinique ? Combien avec pompe ?

Et les autre établissements impliqués au niveau de la pompe selon vous ? Y a-t-il de l'information sur des volumes de clientèle ? De nombre de patients sous pompe ?

1) Sécurité, efficacité, efficience

   - sécuritaire en comparaison avec les multiples injections journalières
   - efficace en comparaison avec les multiples injections journalières,
   - efficient en comparaison avec les multiples injections journalières

2) Avantages comparatifs ou désavantages selon vous pour les patients ?

3) Votre vision de l'utilisation clinique de la pompe dans votre clientèle de patients.
Ceci comprend les critères cliniques, les impératifs de formation, les aspects administratifs et finalement les défis d'organisation des services.
   - critères cliniques
     À qui, quels critères, processus de sélection ?
     Avez-vous des outils ?
   - ressources et formation
     Quelles ressources sont existantes ?
     Quel type de formation serait nécessaire ?
     Existe-t-il des formations reconnues ?
   - administratifs, (soutien nécessaire, ressources humaines et financières)
   - défis d'organisation des services (accès, location d'équipements, équité régionale) et les solutions selon vous ?

4) Si vous pensez aux ressources humaines disponibles selon vous au Québec en diabète de type 1, nous allons discuter de votre vision de la meilleure utilisation de ces ressources.

Quels sont les besoins prioritaires des diabétiques de type 1 selon vous ?
Comment se situe l'accès à la pompe dans l'ensemble de ces besoins ?

Si l'on pense maintenant à l'ensemble des patients souffrant de diabète de type 1 et 2, quels sont selon vous les besoins prioritaires ?
Comment se situe l'accès à la pompe dans ces besoins prioritaires ?

MERCI

TABLEAU E-1

Critères de sélection* des patients qui bénéficieront de la pompe cités dans les milieux cliniques québécois†

Les milieux de soins aux adultes s'entendent sur les critères cliniques suivants :

- Maîtrise glycémique inadéquate (taux d'HbA1c supérieur à 8 %) malgré une tentative d'insulinothérapie intensive (patient s'administrant déjà de quatre à sept injections par jour) et excellente formation de base sur l'insulinothérapie intensive par injections
- Hypoglycémies graves à répétition (deux fois ou plus par année)
- Hypoglycémies asymptomatiques ou nocturnes
- Mesure de la glycémie au moins quatre fois par jour
- Patient motivé et sérieux face à l'essai de la pompe
- Pas de faux espoirs ou d'illusions au sujet de la pompe
- Capacité d'apprendre à utiliser la pompe et à adapter ses doses d'insuline
- Facilité à communiquer avec l'équipe de soins et bonne observance thérapeutique
- Besoin de flexibilité à cause du mode de vie ou d'horaires variables
- Capacité de payer

Les milieux pédiatriques s'entendent également sur les critères cliniques qui guident le choix de la pompe :

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
• Parents et enfant motivés qui s'investissent	• Nouveau patient (il faut de six mois à un an de traitement par injections avant de proposer la pompe)
• Parents ou enfant qui mesurent au moins quatre glycémies par jour	• Phase de rémission
• Parent raisonnablement capable de calculer	• Problèmes d'apprentissage de l'enfant
• Hyperglycémies matinales (*dawn phenomenon*)	• Acidoses diabétiques fréquentes
• Hypoglycémies nocturnes	• Jeunes en révolte contre leur maladie
• Insensibilité aux hypoglycémies	• Problèmes familiaux ou psychologiques (anorexie, boulimie)
• Tout-petits (moins de 18 mois), car ils nécessitent de toutes petites doses et ont une diète particulière. De plus, les hypoglycémies sont plus inquiétantes à cet âge	• Résistance à changer de point d'injection
	• Peur extrême des hypoglycémies de la part des parents

* Les critères d'exclusion sont l'antithèse des critères d'inclusion cités et ne sont donc pas répétés.
† Critères mentionnés par tous les milieux cliniques consultés lors des entrevues réalisées au Québec en 2003 dans le cadre du présent rapport.

ANNEXE F : ÉTUDES ÉCONOMIQUES SUR LE TRAITEMENT PAR POMPE À INSULINE

TABLEAU F-1

Études économiques

AUTEURS	Scuffham et Carr, 2003	Roze *et al.*, 2002 Résumé	Roze et Palmer, 2002 Résumé	De Sola-Morales *et al.*, 2004 Exposé (publication imminente de l'AATRM)
TYPE D'ANALYSE	Modélisation de Markov sur 8 ans Simulation de Monte Carlo (10 000 patients hypothétiques)	Modélisation de Markov sur 50 ans	Modélisation de Markov mettant l'accent sur la néphropathie	Modélisation de Markov Simulation de Monte Carlo (10 000 itérations)
PERSPECTIVE	Du système de santé anglais (NHS)	D'un tiers payeur français	De l'assureur	De l'assureur
COHORTE		Simulation d'une cohorte équivalente à la première cohorte d'intervention du DCCT sur 50 ans	Cohorte d'adolescents de 14 ans qui venaient de recevoir un diagnostic de diabète de type I	
SOURCE DES DONNÉES ET HYPOTHÈSES	Les probabilités de transition sont tirées de la littérature. Le calcul des années de vie ajustées par la qualité (AVAQ) repose sur les données d'une étude réalisée auprès d'adolescents faisant état d'une amélioration de l'indice de qualité de vie de 5,3 % avec la pompe comparativement aux multi-injections. L'utilité de la pompe étant fixée à 1,0 (santé optimale), l'utilité des multi-injections a été fixée à 0,947. Une valeur d'utilité mensuelle réduite est octroyée afin de considérer les crises d'hypoglycémie et d'acidocétose.	Les probabilités de complications et les ajustements du taux d'HbA1c sont tirés d'essais cliniques publiés et revus par des pairs ainsi que d'études populationnelles, dont le DCCT, la *Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), l'*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) et la *Framingham Heart Study*. Hypothèse d'un gain de 1 % sur le taux d'HbA1c, d'une diminution de 50 % des hypoglycémies graves avec la pompe, et d'un taux d'acidocétoses de 3,09 % *versus* 1,39 % entre la pompe et les multi-injections.	Les probabilités de transition et les changements de probabilités associés aux améliorations du taux d'HbA1c ainsi que les coûts du traitement et des complications sont dérivés de la littérature scientifique.	Les données sur l'efficacité et l'incidence des complications sont extraites de la littérature scientifique.
BÉNÉFICES/ RÉSULTATS CONSIDÉRÉS	Gain en AVAQ dû à la réduction des crises d'hypoglycémie et d'acidocétose	Réduction des coûts liés au dysfonctionnement rénal, aux ulcères des pieds, aux maladies cardiovasculaires et aux amputations Amélioration de l'espérance de vie	Réduction des complications rénales, amélioration de l'espérance de vie	Gain en AVAQ dû à la réduction des cas de rétinopathie et de néphropathie et aux décès évités (dus aux hypoglycémies graves ou aux acidocétoses).
COÛTS	Les données sur les coûts et les interventions viennent de bases de données anglaises (littérature scientifique publiée).	Les coûts directs du traitement et des complications proviennent de la littérature scientifique.	Les coûts à long terme et le coût différentiel par année de vie gagnée découlent de la modélisation.	Les coûts sont ceux du système de santé catalan.

TABLEAU F-1

Études économiques (suite)

AUTEURS	Scuffham et Carr, 2003	Roze *et al.*, 2002 Résumé	Roze et Palmer, 2002 Résumé	De Sola-Morales *et al.*, 2004 Exposé (publication imminente de l'AATRM)
RÉSULTATS	Sur une période de 8 ans, un patient moyen peut espérer gagner 0,48 AVAQ (écart-type [E-T] : 0,20). Le coût additionnel pour ce gain est de 5 462 £ (E-T : 897 £). Le rapport coût-utilité différentiel (Δcoût/ΔAVAQ) est de 11 461 £ (E-T : 3 656 £). Le traitement par pompe est plus efficient pour les patients ayant eu au moins deux crises d'hypoglycémie graves nécessitant au moins une hospitalisation par année. Les résultats étaient sensibles au nombre d'hypoglycémies graves et aux pondérations d'utilité employées dans l'estimation des AVAQ.	Gain de l'espérance de vie d'un an avec la pompe et coûts additionnels de 1 348 € par patient pour toute la durée de vie. Le coût de 1 348 € par année de vie gagnée est acceptable selon les standards habituels.	L'espérance de vie augmentait de 0,81 an avec la pompe, et le ratio coût par année de vie gagnée variait entre 38 807 et 115 082 $ US selon que l'actualisation était de 0 ou de 3 %.	Gain de 17,14 AVAQ avec les multi-injections, et de 17,27 AVAQ avec la pompe, associé à des coûts moyens de 64 368 et de 100 265 € respectivement, pour un rapport coût-utilité différentiel de 288 117 €. Ces chiffres sont très loin du plafond théorique de volonté de payer de 30 000 €. La courbe d'acceptabilité indique que la généralisation du traitement par pompe ne serait pas acceptable même si les seuils de volonté de payer étaient beaucoup plus élevés.
CONCLUSIONS	Le traitement par pompe est un investissement efficient lorsqu'il vise les patients qui subissent au moins deux crises d'hypoglycémie graves par année nécessitant annuellement au moins une hospitalisation. D'autres critères doivent être considérés, comme l'aptitude et la motivation du patient, et un faible risque d'abandon du traitement.	Les avantages de la pompe pour la maîtrise glycémique et la diminution des hypoglycémies semblent compenser pour les désavantages liés aux coûts supplémentaires de l'implantation du programme et du traitement des acidocétoses.	L'amélioration du taux d'HbA1c constatée avec la pompe pourrait réduire les complications rénales et augmenter l'espérance de vie, les coûts supplémentaires étant en partie couverts par les économies réalisées grâce à la réduction des traitements de l'insuffisance rénale. Une augmentation plus importante de l'espérance de vie et du rapport coût-efficacité pourrait être notée si l'on considérait d'autres complications évitées.	Le traitement par pompe à long terme que les multi-injections, mais à un coût beaucoup plus élevé. Les ratios coût-utilité différentiels élevés laissent supposer que la pompe devrait être réservée aux patients qu maîtriser leur glycémie avec les multi-injections.

Conversion des devises (1er janvier au 30 septembre 2004) : 1 $ US = 1,33 $ CA, 1 € = 1,63 $ CA, 1 £ = 2,42 $ CA [Source : Banque du Canada]

ANNEXE G : COÛTS DIFFÉRENTIELS DU TRAITEMENT PAR POMPE À INSULINE

TABLEAU G-1

Estimation des coûts moyens des pompes à insuline et des accessoires

	ANIMAS	DELTEC COZMO	MINIMED		COÛT MOYEN*
			508	512/712	
Pompe	5 995 $	5 800 $	6 455 $	6 000 $	
				Coût moyen d'une pompe	**6 063 $**
Réservoir ou cartouche	388 $	ND	201 $	253 $	281 $/année
Ensemble de perfusion†	1 900 $	ND	2 136 $	2 013 $	2 016 $/année
Piles	112 $	60 $	116 $	60 $	87 $/année
				Coût moyen des accessoires	**2 384 $/année**

*Les coûts sont ramenés en dollars canadiens de 2004 (1 £ = 2,42 $ CA, 1 $ US = 1,33 $ CA; IPC (indice des prix à la consommation) 2002-04 = 2 % [Source : Banque du Canada, convertisseur de devises, 1er janvier 2004 au 30 septembre 2004].

†Le coût de l'ensemble de perfusion inclut la tubulure (devant être changée tous les six jours) et la canule (devant être changée tous les trois jours). Le calcul de cet item repose donc sur une moyenne des coûts unitaires respectifs (tubulure et canule) multipliée par 61 (dans le cas où le changement se fait tous les six jours) ou par 122 (dans le cas où le changement s'effectue tous les 3 jours).

Les données proviennent de documents promotionnels et listes de prix des principaux fabricants de pompes en Amérique du Nord (Medtronics/MiniMed, Animas et Deltec Cozmo), d'entrevues téléphoniques avec une infirmière spécialisée dans l'enseignement sur le diabète et l'utilisation des pompes à insuline, et d'entretiens téléphoniques avec des pharmaciens de la région de Montréal.

ND : données non disponibles.

TABLEAU G-2

Estimation des coûts* moyens de la formation† et du suivi pour le traitement par pompe

PHASE 1 : CHOIX DE LA POMPE, DÉBUT D'UTILISATION ET STABILISATION			COÛT MOYEN
Prescription du médecin spécialiste (pompe et insuline) : vacation 670 $/7 h → 96 $/h	± 1 h	96 $	96 $
Rencontre avec une infirmière (26 $/h)	± 2 h	52 $	52 $
Rencontre avec une diététiste (24 $/h)	± 2 h	48 $	48 $
Adultes : deux séances de 6 h (temps infirmier)	12 h	312 $	416 $
Enfants : formation pour les parents et les enfants (temps infirmier)	20 h	520 $	
PHASE 2 : COÛT DU SOUTIEN ET DU SUIVI			
Les 6 premières semaines comptent ± 20 rencontres d'une durée de 30 minutes avec l'équipe soignante : médecin, infirmière, diététiste → (48 $ + 13 $ + 12 $) x 20			1 460 $
Appels téléphoniques au représentant			Inclus dans le service
Appels téléphoniques à l'infirmière (environ 20 appels de 30 minutes) pour suivi et soutien			260 $
Coût total moyen de la formation et du suivi			**2 332 $**

*Coûts ramenés en dollars canadiens de 2004 (1 £ = 2,42 $ CA; 1 $ US = 1,33 $ CA; IPC 2002-04 = 2 % [Source : Banque du Canada, convertisseur de devises, 1er janvier 2004 au 30 septembre 2004].

† Les données sur la formation viennent d'un sondage réalisé auprès d'adultes et de parents d'enfants traités par pompe (décembre 2003), de MedScape (exemples de programmes d'éducation – Ontario et Australie), et d'entrevues téléphoniques avec des intervenants clés (infirmière spécialisée dans l'enseignement du diabète et l'utilisation des pompes à insuline). Les tarifs horaires proviennent des documents de la convention collective des professionnels de la santé (CSN, Convention collective – nomenclature des titres d'emploi, des libellés et des échelles de salaires des syndicats affiliés à la Confédération des syndicats nationaux (CSN), Fédération de santé et services sociaux – CSN (FSSS-CSN) et Fédération des professionnels – CSN (SP-CSN), 2000-2002), et de consultations auprès de personnes œuvrant au sein de la Fédération des infirmières et infirmiers du Québec (FIIQ) (entrevues téléphoniques, 30 septembre 2004). Les sites Internet du Conseil du trésor et d'Emploi Québec (2004) ont également été consultés.

TABLEAU G-3

Estimation des coûts moyens différentiels des fournitures pour le traitement par pompe comparativement au traitement par multi-injections (par patient, en dollars canadiens de 2004)

	AN 1	ANNÉES SUIVANTES
Lancettes (glucomètre)*		
Pompe	347 $	329 $
Multi-injections	219 $	219 $
Coût différentiel	**128 $**	**110 $**
Bandelettes (glucomètre)†		
Pompe	2 310 $	2 190 $
Multi-injections	1 460 $	1 460 $
Coût différentiel	**850 $**	**730 $**
Bandelettes cétoniques‡ (test urinaire)		
Pompe	62 $	62 $
Multi-injections	62 $	62 $
Coût différentiel	**0 $**	**0 $**
Tampons antiseptiques§		
Pompe	50 $	50 $
Multi-injections	599 $	599 $
Coût différentiel	**(549 $)**	**(549 $)**
Pansements adhésifs transparents‖		
Pompe	58 $	58 $
Multi-injections	0 $	0 $
Coût différentiel	**58 $**	**58 $**

* Un utilisateur de pompe doit « se piquer » 12 fois par jour pendant les 3 premières semaines, puis 6 fois par jour par la suite, tandis qu'un diabétique traité par multi-injections le fait en moyenne 4 fois par jour. Le calcul du coût annuel moyen pour la pompe est donc : (21 jours x 12 x 0,15 $) + (343 jours x 6 x 0,15 $) = 347 $ par rapport au traitement par multi-injections : 365 jours x 4 x 0,15 $ = 219 $.

† La logique de calcul du coût des lancettes s'applique au calcul du coût moyen des bandelettes pour glucomètre (coût unitaire = 1 $).

‡ Les deux types de traitement nécessitent l'usage de bandelettes cétoniques à raison d'une fois par jour. Les coûts varient uniquement en fonction du type de test, soit urinaire (coût unitaire = 0,17 $), ou sanguin (coût unitaire = 2,00 $). Calcul : 365 jours x 0,17 $ = 62 $ (le test urinaire étant le plus fréquemment utilisé).

§ Les coûts des tampons antiseptiques sont liés au changement de la canule dans le cas de la pompe, et aux séances d'injection dans le cas des multi-injections. Calcul pour la pompe : 1 tampon tous les 3 jours x coût unitaire de 0,41 $ = 122 jours x 0,41 $ = 50 $. Pour les multi-injections : 1 tampon 4 fois/jour → 4 x 365 jours x 0,41 $ = 599 $.

‖ Le coût des pansements adhésifs transparents est largement sous-estimé (coût unitaire = 0,48 $) si l'on considère que près de 50 % des diabétiques traités par pompe développent une hypersensibilité à l'adhésif et recourent à des produits du genre Tegaderm™, dont le coût unitaire est de 3,86 $ (coût total de 470 $ par année par patient). En général, ces produits ne sont pas remboursés actuellement au Québec. Les pansements sont changés tous les trois jours.

Les sources d'information sont les mêmes que pour les pompes et les accessoires.

RÉFÉRENCES

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Efectividad de las bombas de infusión de insulina : impacto sobre la calidad de vida de determinados pacientes. Madrid, Espagne : AETS; 2000. Disponible : http://www.isciii.es/aets/drvisapi.dll?MIval=cw_usr_view_SHTML&ID=1005 (consulté le 28 septembre 2004).

Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. Pediatrics 2004;114(1):e91-5.

Allen KV, Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26(8):2389-91.

Ampudia-Blasco FJ, Hasbum B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: Is there any insulin preparation free of complications? [lettre] Diabetes Care 2003; 26(3): 953.

Armstrong DU, King AB. Basal insulin: continuous glucose monitoring reveals less overnight hypoglycemia with continuous subcutaneous insulin infusion than with glargine. Diabetes 2002;51 (Suppl 2):A92.

Association canadienne du diabète (ACD). Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prevention et le traitement du diabète au Canada. Canadian Journal of Diabetes 2003;27(Suppl 2):S1-152. Disponible : http://www.diabetes.ca/cpgfrancais/downloads/cpgcomplete.pdf (consulté le 29 septembre 2004).

Association canadienne du diabète (ACD) et Diabète Québec. Rapport d'étape de 2003 sur le diabète : politique provinciale, territoriale et fédérale et programmes destinés aux diabétiques. Toronto, Ont. : ACD, 2003.

Bode BW, Hirsch I, Hu P, Santiago O. Type 1 diabetes patients can temporarily switch from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin aspart to basal bolus therapy with insulin aspart and insulin glargine. Diabetes 2003;52(Suppl 1):A102.

Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. Diabetes Metab Res Rev 2002a;18(Suppl 1):S14-S20.

Bode BW, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002b;25(3):439-44.

Bolli GB, Capani F, Home PD, Kerr D, Thomas R, Torlone E, et al. Comparison of a multiple daily injection regimen with once-daily insulin glargine basal insulin and mealtime lispro, to continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, open, parallel study. Diabetes 2004;53(Suppl 2):A107-8.

Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998;21(5):757-69.

Bradley C, Speight J. Patient perceptions of diabetes and diabetes therapy: assessing quality of life. Diabetes Metab Res Rev 2002;18 (Suppl 3):S64-9.

Bringer J, Costalat G, Jaffiol C, Renard É. Treatment of type I diabetes: new therapeutics by electromechanical suppleance: towards the artificial endocrine pancreas. Bull Acad Natl Med 2003;187(7):1285-94.

Brunetti P, Orsini Federici M, Massi Benedetti M. The artificial pancreas. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 2003;31(2):127-38.

Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolara D, Scaldaferri E, Lora L, Guarneri G, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. Diabet Med 2002;19(8):628-34.

Buckloh LM, Wilkinson K, Sadler M, White NH, Harris MA, Mauras N, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections in intensive therapy for youths with type 1 diabetes. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A425.

Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, Klingensmith GJ. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. Pediatrics 2004;113(3 ptie 1):e221-4.

Burge MR, Carey JD. Vitiligo associated with subcutaneous insulin lispro infusion in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27(1):275-6.

Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! Diabetes Care 2003;26(5):1615-8.

Catargi B, Breilh D, Gin H, Rigalleau V, Saux MC, Roger P, Tabarin A. A randomized study comparing blood glucose control and risk of severe hypoglycemia achieved by non-programmable versus programmable external insulin pumps. Diabetes Metab 2001;27(3):323-7.

Centers for Medicare & Medicaid Services. Coverage issues—durable medical equipment: infusion pumps 2000. Disponible : http://www.cms.hhs.gov/manuals/06_cim/ci60.asp (consulté le 11 novembre 2004).

Cersosimo E, Jomsay D, Arce C, Rieff M, Feldman E, Defronzo R. Improved clinical outcomes with intensive insulin pump therapy in type 1 diabetes. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A128.

Chew EY. Surrogate outcomes for clinical trials: use with caution. Arch Ophthalmol 2001;119(4):576-8.

Clement S, Dandona P, Still JG, Kosutic G. Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a phase I/II clinical trial. Metabolism 2004;53(1):54-8.

Cogen FR, Streisand R, Sarin S. Clinical decision making selecting children and adolescents for insulin pump therapy: medical and behavioral considerations. Diabetes Spectrum 2002;15(2):72-5.

Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. J Pediatr Endocrinol Metab 2003a;16(7):1047-50.

Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003b;26(1):163-7.

Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Health Technol Assess 2004;8(43):1-186.

Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Southampton, Royaume-Uni : NICE; 2002. Disponible : http://www.nice.org.uk/pdf/Assessmentreport_insulinpumps.pdf (consulté le 29 septembre 2004).

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care 1999;22(2):233-40.

Davidson J. Should postprandial glucose be measured and treated to a particular target? Yes. Diabetes Care 2003;26(6):1919-21.

DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med 2000;342(6):381-9.

DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996; 45(10):1289-98.

DCCT Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology 1995a;102(4):647-61.

DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Cardiol 1995b;75(14):894-903.

DCCT Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Kidney Int 1995c;47(6):1703-20.

DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995d; 44(8):968-83.

DCCT Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1995e;18(11):1415-27.

DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Int Med 1995f;122(8):561-8.

DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14):977-86.

DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetes Care 1988;11(9):725-32.

De Borst JM, Berghout A. [Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes mellitus type 1 and 2: lower HbA1c-values and a high level of patient satisfaction]. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147(41):2021-5 (article en hollandais) [résumé anglais].

Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? Diabetes Care 2003;26(10):2728-33.

De Sola-Morales O, Castell C, Conget I, Corcoy R. Análisis de coste-efectividad del tratamiento a largo plazo con bomba de infusión continua de insulina comparado con múltiples dosis diarias. [Texto completo de la presentación a las XXIV Jornadas de Economía de la Salud, El Escorial (Madrid), Viernes 28 de Mayo de 2004]; 2004.

DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care 2002;25(11):2074-80.

DiMeglio LA, Boyd SR, Pottorff TM, Cleveland JL, Fineberg N, Eugster EA. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2004a;17(6):865-70.

DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. J Pediatr 2004b;145:380-4.

Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004;27(7):1554-8.

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2e éd. New York, NY : Oxford University Press; 1997.

EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA 2003;290(16):2159-67.

EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002;287(19):2563-9.

EDIC Research Group. Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. Diabetes Care 1999;22(1):99-111.

Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabet Med 1997;14(11):919-28.

Emploi Québec. Guide des taux de salaires selon les professions (CNP) : Montérégie. Saint-Hyacinte, Qc : Emploi Québec; 2004.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl 1):S5-20.

Food and Drug Administration (FDA). Center for Devices and Radiological Health. Manufacturer and User Facility Device Experience Database (MAUDE). Rockville, MD : FDA; 2003. Disponible : http://www.fda.gov/cdrh/maude.html (consulté le 29 septembre 2004).

Fox LA, Wilkinson K, Buckloh L, Wysocki T, Mauras N. A randomized trial of insulin pump therapy in preschool age children with type 1 diabetes mellitus: preliminary results. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A426.

Friedman AN. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003;349(9):906-8.

Garces K, Dahl M, Mamdani M, Toth EL, Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS). L'insuline glargine, insuline de longue durée d'action, dans le traitement du diabète sucré. Notes sur les technologies de la santé en émergence. OCCETS; 2003(52):1-4.

Garg SK, Walker AJ, Hoff HK, D'Souza AO, Gottlieb PA, Chase HP. Glycemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump. Diabetes Technol Ther 2004;6(1):9-15.

Garmo A, Pettersson-Frank B, Ehrenberg A. Treatment effects and satisfaction in diabetic patients changing from multiple daily insulin injections to CSII. Practical Diabetes International 2004;21(1): 7-12.

Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-Belicar P, Guerci B, et al. Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long-term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. Diabetes Metab 2003;29(6):602-7.

Griffin ME, Feder A, Tamborlane WV. Lipoatrophy associated with lispro in insulin pump therapy [lettre]. Diabetes Care 2001;24:174.

Golden S, Boulware LE, Berkenblit G, Brancati FL, Chander G, Marinopoulos S, et al. Use of glycated hemoglobin and microalbuminuria in monitoring diabetes mellitus (Evidence Report/Technology Assessment no. 84 prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center under contract no. 290-97-006) AHRQ publication no. 04-E001. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services; 2003 (04-E001). Disponible : http://www.ahrq.gov/clinic/glycainv.htm (consulté le 29 septembre 2004).

Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. Diabetes Technol Ther 2003;5(3): 365-9.

Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, Drouin P. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26(4):1137-41.

Guignard AP, Oberholzer J, Benhamou PY, Touzet S, Bucher P, Penfornis A, et al. Cost analysis of human islet transplantation for the treatment of type 1 diabetes in the Swiss-French Consortium GRAGIL. Diabetes Care 2004;27(4):895-900.

Harmel AP, Mathur R. Similar A1C outcomes in type 1 diabetic patients undergoing intensive diabetes management with preprandial rapid-acting insulin and either CSII or glargine. Diabetes Care 2004;27(1):272-3.

Harris SB, Lank CN. Recommendations from the Canadian Diabetes Association. 2003 guidelines for prevention and management of diabetes and related cardiovascular risk factors. Can Fam Physician 2004;50:425-33.

Harsch IA, Stocker S, Radespiel-Troger M, Hahn EG, Konturek PC, Ficker JH, Lohmann T. Traffic hypoglycaemias and accidents in patients with diabetes mellitus treated with different antidiabetic regimens. J Intern Med 2002;252(4):352-60.

Hathout EH, McClintock T, Sharkey J, Kytsenko D, Hartwick N, Hadley-Scofield M, et al. Glycemic, auxologic, and seasonal aspects of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in children and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2003;5(2):175-81.

Hayes M, Lee S, Linda L. Significant improvement in glucose control with continuous subcutaneous insulin infusion. J Investig Med 2003;51(Suppl 1):S104-5.

Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. Pediatr Diabetes 2004;5(1):10-5.

Hirshberg B, Rother KI, Digon BJ, Lee J, Gaglia JL, Hines K, et al. Benefits and risks of solitary islet transplantation for type 1 diabetes using steroid-sparing immunosuppression: the National Institutes of Health experience. Diabetes Care 2003;26(12):3288-95.

Hissa MN, Hissa ASR, Bruin VMS, Fredrickson LP. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes mellitus: 18-month follow-up. Endocr Pract 2002;8(6):411-6.

Hofer S, Steichen E. [Insulin pump therapy in adolescents with type 1 diabetes mellitus]. Padiatr Prax 2003;62(3):419-28 (article en allemand).

Hovorka R, Chassin LJ, Wilinska ME, Canonico V, Akwi JA, Federici MO, et al. Closing the loop: the adicol experience. Diabetes Technol Ther 2004;6(3):307-18.

Humphrey SS, Quinn AS, Schwartz ID. Benefit of multiple daily injections of insulin prior to insulin pump therapy in type I diabetes. J Investig Med 2004;52(1):S267.

Hunger-Dathe W, Braun A, Muller UA, Schiel R, Femerling M, Risse A. Insulin pump therapy in patients with type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999-2000. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003;111(7):428-34.

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Prévalence du diabète au Québec et dans ses régions : premières estimations d'après les fichiers administratifs. Montréal, Qc : INSPQ; 2002.

Kamoi K, Miyakoshi M, Maruyama R. A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Res Clin Pract 2004;64(1):19-25.

King AB, Armstrong D. A comparison of basal insulin delivery: continuous subcutaneous insulin infusion versus glargine. Diabetes Care 2003;26(4):1322.

Leichter SB. The business of insulin: a relationship between innovation and economics. Clinical Diabetes 2003;21(1):40-2.

Lenhard M, Maser R. Continuous subcutaneous insulin infusion: CSII in challenged patients. Diabetes 2003;52(Suppl 1):A491.

Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Effect of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. Diabetes Nutr Metab 2004;17(2):84-9.

Liberatore R, Perlman K, Buccino J, Artiles-Sisk A, Daneman D. Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17(2):223-6.

Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. Diabet Med 2002;19(9):746-51.

Linne BA, Liedholm H. [Insulin glargine--a systematic review of clinical studies. No documented advantages with Lantus compared to NPH insulin.] Lakartidningen 2004;101(30-31):2402-7 (article en suédois).

Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr 2002;141(4):490-5.

Manfrini S, Crino A, Fredrickson L, Pozzilli P. CSII versus intensive insulin therapy at onset of type 1 diabetes: the Imdiab 8 Two-Year Randomised Trial. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A4.

Mathur R, Harmel AP. A comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy versus multiple daily injection (MDI) therapy with premeal rapid acting insulin and glargine insulin in patients with type 1 diabetes. Diabetes 2003;52(Suppl 1):A438.

Mathur R, Sosa M, Somma L, Peters AL. Comparison of glycemic outcomes in patients with type 1 diabetes (T1dm) on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI) therapy. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A107.

McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004;27(6):1259-64.

Meyer L, Boullu-Sanchis S, Boeckler P, Sibenaler A, Treger M, Pinget M, Jeandidier N. Comparison of glycemic control in 3 groups of type 1 diabetic patients treated with multiinjections and lispro (MDI), continuous subcutaneous insulin infusion with lispro (CSII) or continuous peritoneal insulin infusion (CPII): data of continuous subcutaneous glucose sensing (CGMS). Diabetes 2002;51(Suppl 2):A124-5.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Titres d'emploi, salaires et primes : échelles de salaire applicables le 21 novembre 2002, le 1er avril 2003 et le 21 novembre 2003. Québec, Qc : Conseil du trésor, MSSS; 2003.

Murphy NP, Keane SM, Ong KK, Ford-Adams M, Edge JA, Acerini CL, Dunger DB. Randomized crossover trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. Diabetes Care 2003;26(3):799-804.

Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2003;348(23):2294-303.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. Londres, Angleterre : NICE; 2003. Disponible : http://www. nice.org.uk/pdf/57_Insulin_pumps_fullguidance.pdf (consulté le 29 septembre 2004).

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine. Londres, Angleterre : NICE; 2002.

Nosadini R, Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2004;15(Suppl 1):S1-5.

Office of Medicaid Management. Insulin pump therapy for people with diabetes. DOH Medicaid Update novembre 2001, vol. 6, n° 11. Disponible : http://www.health.state.ny.us/nysdoh/mancare/omm/2001/nov2001.htm (consulté le 15 novembre 2004).

Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. Curr Med Res Opin 2004;20(Suppl 1):5-26.

Pankowska E, Lipka M, Wysocka M, Szypowska A, Trippenbach-Dulska H, Czaplinska M, Kolodziejska B. [Metabolic control in young children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump)]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2003;9(1):11-5 (article en polonais, résumé anglais).

Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003;348(23):2285-93.

Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years—Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(3):593-8.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2002;324(7339):705.

Pinsker I, Bush D, Fenton C. Changes in hemoglobin A1c after starting insulin pump therapy in children and adolescents with diabetes. J Investig Med 2003;51(Suppl 1):S304-5.

Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26(4):1142-6.

Pons JMV. El tratamiento con bomba externa de infusión continua de insulina en pacientes con diabetes tipo 1. Barcelone, Espagne : Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2000. Disponible : http://www.aatrm.net/cgi-bin/frame.pl/ang/pu.html (consulté le 28 septembre 2004).

Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, et al. A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). Diabetes Technol Ther 2003;5(6):965-74.

Quinn AS, Humphrey SS, Schwartz ID. Analysis of intensive insulin management of type 1 diabetes: insulin pump with or without preceding use of multiple daily injections. Pediatr Res 2003;54(5):779.

Ramchandani N. Insulin pump therapy from diagnosis of type 1 diabetes—Results from the first 6 months. Diabetes 2003;52(Suppl 1):A439.

Rami B, Nachbaur E, Waldhoer T, Schober E. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers. Eur J Pediatr 2003;162(10):721-2.

Razeghi S, Schubert V, Knerr I, Plank C, Zimmermann T. Night-time only insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes mellitus. Practical Diabetes International 2002;19(8):258-60.

Renard E. Insulinothérapie par pompe à insuline : autosurveillance glycémique continue ou traditionnelle ? Diabetes Metab 2003;29(2 ptie 2):S54-62.

Renard E. Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. Curr Opin Pharmacol 2002;2(6):708-16.

Renard E, Costalat G, Bringer J. De la pompe externe à la pompe implantable, la fermeture de la boucle est-elle possible ? Diabetes Metab 2002;28(4 ptie 2):2S19-25.

Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2002;25(2):275-8.

Roze S, Palmer AEJ. Long-term cost-effectiveness of the use of insulin pump compared to multiple daily injections in type 1 diabetic adolescents. Diabetes 2002;51(Suppl 2):A281.

Roze S, Palmer AJ, Foos V, Lurati FM. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections for intensive control of type 1 diabetes: a French analysis. Diabetologia 2002;45(Suppl 2):A302.

Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. Endocr Pract 2002;8(6):401-5.

Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(7):1005-10.

Sanfield JA, Hegstad M, Hanna RS. Protocol for outpatient screening and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion therapy: impact on cost and quality. Diabetes Educ 2002;28(4):599-607.

Santé Canada. Centre de prévention et de contrôle des maladies chroniques. Le diabète au Canada. 2e éd. Ottawa, Ont. : Santé Canada; 2002.

Schiaffini R. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetic children: 1 year follow-up. Diabetes 2003;52(Suppl 1):1904PO.

Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Groff P, Timpani S, Borrelli P, Crino A. Efficacy and safety of rapid acting insulin analogues in diabetic children and adolescents treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Diabetes 2002;51(Suppl 2):A610.

Scuffham P, Carr L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. Diabet Med 2003;20(7):586-93.

Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetologia 2001;44(10):1215-20.

Setter SM, Campbell RK, Cahoon CJ. Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2003;37(12):1858-66.

Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. JAMA 2002;288(20):2579-88.

Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de Vries L, Phillip M. Insulin pump therapy for 1-6 year old children with type 1 diabetes. Isr Med Assoc J 2004;6(5):284-6.

Shumak SL. Is there sustained renal benefit from previous intensive insulin therapy in people with type 1 diabetes? CMAJ 2004;170(1):40-1.

Steijlen K, Gordon B, Lin B, DeClue TJ. The feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in type 1 diabetic children and adolescents in a private pediatric endocrine practice. J Investig Med 2004;52(Suppl):S268.

Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K. Closed-loop insulin delivery—The path to physiological glucose control. Adv Drug Deliv Rev 2004;56(2):125-44.

Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16(3):393-9.

Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. Treat Endocrinol 2003;2(1):11-21.

Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. Diabetes Care 2001;24(10):1722-7.

Tumini S, Anzellotti MT, Mohn A, Di Luzio R, Febo F, Chiarelli F. [Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in adolescents with diabetes mellitus type 1]. Minerva Pediatr 2002;54(6):705-6 (article en italien).

Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: A systematic review of a long-acting insulin analogue. Clin Ther 2003;25(6):1541-77.

Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, Phillip M. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. Arch Pediatr Adolesc Med 2004a;158(7):677-84.

Weintrob N, Shalitin S, Phillip M. Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. Isr Med Assoc J 2004b;6(5):271-5.

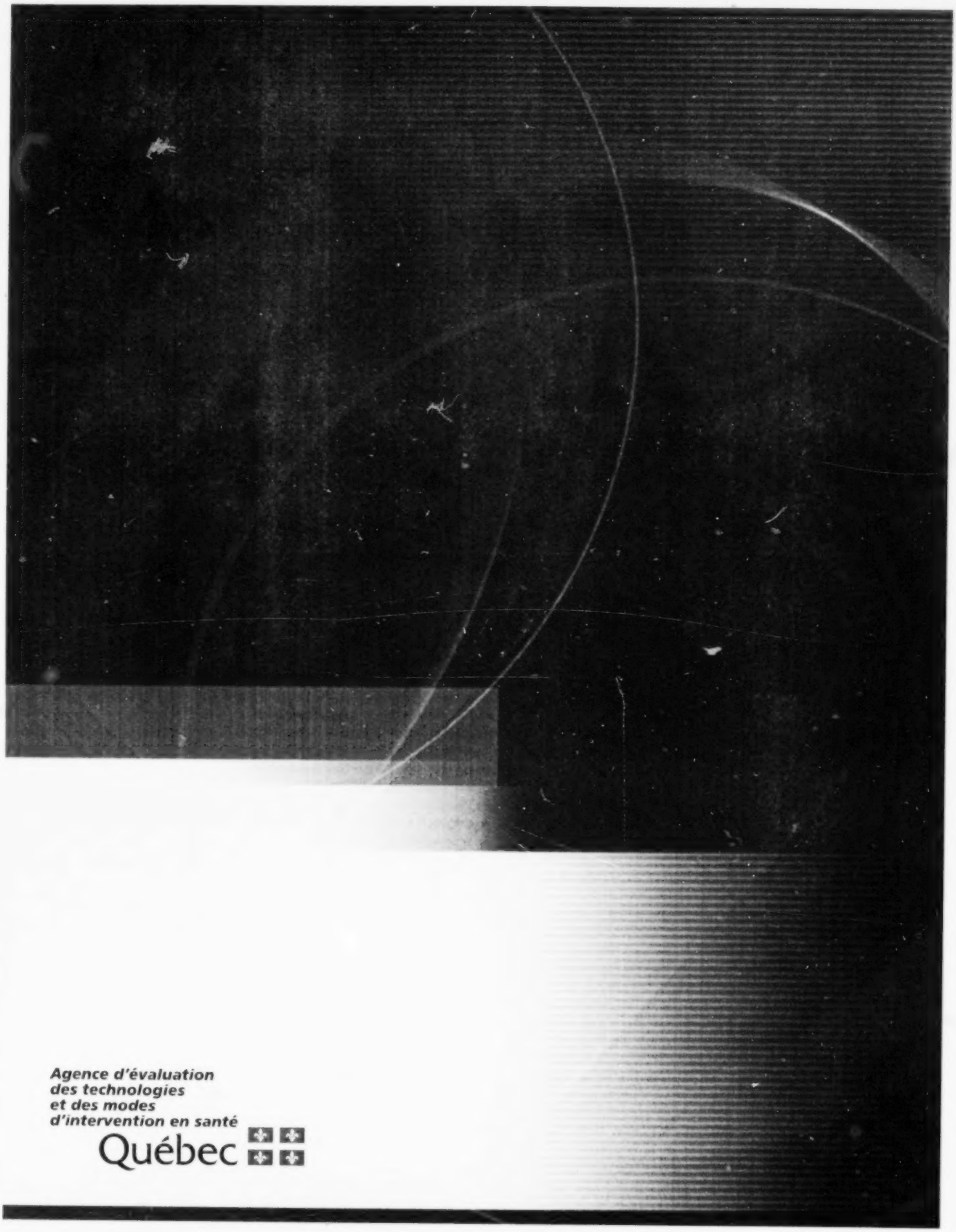
Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. Pediatrics 2003;112(3 ptie 1):559-64.

Weinzimer S, Ahern J, Boland E, Steffen A, Tamborlane W. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is safe and effective in very young children with type 1 diabetes (T1DM). Diabetes 2003;52(Suppl):A1744P.

Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26(4):1079-87.

Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. J Pediatr 2003;143(6):796-801.

Wilson D, Buckingham B, Kunselman E, Sullivan M, Paguntalan H, Gitelman S. A two center randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. Diabetes 2003; 52(Suppl):A1745P.



Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Québec